

Aus der Klinik für Geburtsmedizin
der Medizinischen Fakultät der Charité -
Universitätsmedizin Berlin

DISSERTATION

Embryonale Oberflächenmorphologie in der transvaginalen 3D-Sonographie

Prospektive Longitudinalstudie zur Darstellbarkeit
der embryonalen und frühen fetalen Morphogenese
mittels digitaler 3D-Oberflächenrekonstruktionen

zur
Erlangung des akademischen Grades
Doctor medicinae (Dr. med.)

vorgelegt
der Medizinischen Fakultät der Charité -
Universitätsmedizin Berlin

von
Martin Brauer
aus Dainrode

Dekane:	Prof. Dr. med. Joachim.W. Dudenhausen Prof. Dr. med. Martin Paul
Gutachter:	Prof. Dr. med. Martin Vogel Prof. Dr. med. Wolfgang Friedmann Prof. Dr. med. Joachim.W. Dudenhausen
Datum der Promotion:	26. März 2004

Abstract

Die dreidimensionale Sonographie ermöglicht die Beobachtung der menschlichen Morphogenese in utero. Ziel der vorliegenden Untersuchung war die Evaluierung der Darstellung der embryonalen und frühen fetalen Oberflächenmorphogenese mittels transvaginaler 3D-Sonographie unter Anwendung eines neuen Verfahrens (3D-Cut) zur Sichtoptimierung. Fünf Schwangere mit datierten Embryonen wurden longitudinal zwischen der 4. und 12. Woche p.m. transvaginal sonographiert. Die Untersuchungen wurden mit einem 3D-Ultraschallgerät der Firma Kretztechnik (VoluSon® 530D MT) unter Verwendung einer 3D-Transvaginalsonde (5-8 MHz) durchgeführt. Die 3D-Daten wurden unter Einsatz des 3D-Cut-Verfahrens zu dreidimensionalen Oberflächenmodellen der Embryonen und Feten verarbeitet und mit embryologischen Präparaten gleichen Gestationsalters sowie den Ergebnissen bisheriger 3D-sonoembryologischer Studien verglichen. Die Darstellung der embryonalen und fetalen Oberflächenmorphologie gelang kontinuierlich ab der 6. Woche p.m.. Im chronologischen Verlauf zeigten die beobachteten Embryonen und Feten einen umfangreichen Gestaltwandel von einer C-förmigen Struktur ohne sonographisch fassbare Oberflächendetails hin zu einem Individuum von menschlicher Gestalt. Unter Berücksichtigung der sonographischen Auflösungsgrenzen war eine hohe Übereinstimmung zwischen den sonographischen Oberflächenmodellen und den korrespondierenden embryologischen Präparaten zu verzeichnen. Mit den Ergebnissen 3D-sonoembryologischer Voruntersuchungen ergab sich ebenfalls eine gute Korrelation. Die angewandte sonographische Methode ermöglicht auf nichtinvasive Weise eine detaillierte, systematische dreidimensionale Darstellung von Embryonen und frühen Feten in utero und vermittelt so wertvolle Informationen, die der embryologischen Forschung in dieser Weise bisher nicht zugänglich waren.

Schlagnworte: Embryo, Fetus, Morphogenese, 3D-Sonographie, Sonoembryologie

Abstract

Three-dimensional sonography allows the observation of the human morphogenesis in utero. The objective of the presented study was the evaluation of the demonstration of embryonic and early fetal surface morphogenesis by means of transvaginal 3D-sonography using a new procedure (3D-Cut) for the optimization of image quality. Five pregnant women with dated embryos were examined longitudinally by transvaginal 3D-sonography between 3 and 11 completed weeks p.m.. The examinations were performed with a 3D-Ultrasoundmachine (VoluSon® 530D MT) developed by Kretztechnik (Zipf/Austria) using a transvaginal 5-8 MHz-3D-transducer. The 3D-data were processed to three-dimensional surface models of the embryos and fetuses using the 3D-Cut-procedure and compared with embryologic specimens of corresponding gestational age as well as with the results of prior 3D-sonoembryological studies. Embryonic and early fetal surface morphology could be demonstrated continuously starting from 5 completed weeks p.m.. The observed embryos and fetuses showed an extensive morphological change from a C-shaped structure without sonographically detectable surface details to an individual of human shape. With consideration of the limited sonographic resolution a high agreement between sonographic surface models and the corresponding embryologic specimens was registered. A good correlation was also found with the results of prior 3D-sonoembryological studies. The applied sonographic method allows in a noninvasive way a detailed systematic three-dimensional demonstration of embryos and early fetuses in utero and provides thus valuable information, which was not accessible to embryological research in this way so far.

Keywords: embryo, fetus, morphogenesis, 3D-sonography, sonoembryology

Für Andrea, Dorothee und Constantin

VORWORT



Fetus im Schoß
Federzeichnung von Leonardo da Vinci
Königliche Bibliothek auf Schloss Windsor

**„Wer die Dinge
von Anfang an wachsen sieht,
wird sie am besten verstehen“**
Aristoteles

Die exakte sonographische Darstellung des Ungeborenen ist eine wesentliche Voraussetzung zur Beurteilung der intrauterinen Entwicklung im Rahmen der Pränataldiagnostik.

Für die werdenden Eltern ist die realitätsnahe visuelle Kontaktaufnahme zu einer Zeit, in der das Kind körperlich noch nicht direkt wahrgenommen werden kann, eine intensive emotionale Erfahrung mit positiver Wirkung auf die vorgeburtliche Eltern-Kind-Beziehung.

Darüber hinaus bietet der bildliche Zugang zum lebenden Embryo oder Fetus Beobachtungsmöglichkeiten, die der klassischen embryologischen Forschung vorenthalten sind.

Die vorliegende Arbeit soll durch Evaluierung eines neuen Verfahrens die Kenntnisse über die dreidimensionale sonographische Darstellung der embryonalen und frühen fetalen Oberflächenanatomie vertiefen und neue Perspektiven aufzeigen für Ärzte, werdende Eltern und Wissenschaftler.

INHALTSVERZEICHNIS

1	EINLEITUNG	1
1.1	HINTERGRUND	1
1.2	FORSCHUNGSSTAND	5
1.3	ZIELSETZUNG	11
1.4	FRAGESTELLUNGEN	12
2	METHODEN	13
2.1	ÜBERSICHT	13
2.2	KOLLEKTIV	14
2.2.1	EIN- UND AUSCHLUSSKRITERIEN	14
2.2.2	PRIMÄR- UND SEKUNDÄRKOLLEKTIV	16
2.3	METHODIK	16
2.3.1	PRINZIP DER 3D-SONOGRAPHIE	16
2.3.2	DAS VOLUSON®-3D-VERFAHREN	17
2.3.3	UNTERSUCHUNGSVORGANG	22
3	ERGEBNISSE	39
3.1	VORBEMERKUNGEN	39
3.2	DARSTELLUNG DER BILDERGEBNISSE	39
3.2.1	ERSTE WOCH E P.M.	39
3.2.2	ZWEITE WOCH E P.M.	39
3.2.3	DRITTE WOCH E P.M.	40
3.2.4	VIERTE WOCH E P.M.	40
3.2.5	FÜNFTE WOCH E P.M.	40
3.2.6	SECHSTE WOCH E P.M.	40
3.2.7	SIEBTE WOCH E P.M.	40
3.2.8	ACHTE WOCH E P.M.	41
3.2.9	NEUNTE WOCH E P.M.	41
3.2.10	ZEHNTE WOCH E P.M.	42
3.2.11	ELFTE WOCH E P.M.	43
3.2.12	ZWÖLFTE WOCH E P.M.	44
3.2.13	SYNOPSIS DER ERGEBNISSE	45
4	DISKUSSION	46
4.1	KRITISCHE STUDIENBETRACHTUNG	46
4.1.1	DESIGN	46
4.1.2	KOLLEKTIVE	48
4.1.3	METHODIK	51
4.2	DISKUSSION DER BILDERGEBNISSE	61
4.2.1	ERSTE WOCH E P.M.	65
4.2.2	ZWEITE WOCH E P.M.	65
4.2.3	DRITTE WOCH E P.M.	65
4.2.4	VIERTE WOCH E P.M.	66
4.2.5	FÜNFTE WOCH E P.M.	66
4.2.6	SECHSTE WOCH E P.M.	67
4.2.7	SIEBTE WOCH E P.M.	68
4.2.8	ACHTE WOCH E P.M.	70
4.2.9	NEUNTE WOCH E P.M.	72
4.2.10	ZEHNTE WOCH E P.M.	73
4.2.11	ELFTE WOCH E P.M.	75
4.2.12	ZWÖLFTE WOCH E P.M.	76
4.3	SCHLUSSFOLGERUNGEN	79
4.4	PERSPEKTIVISCHE BETRACHTUNGEN	80
4.4.1	DIAGNOSTISCHE RELEVANZ	80
4.4.2	PSYCHOLOGISCHE RELEVANZ	80
4.4.3	WISSENSCHAFTLICHE RELEVANZ	82
5	ZUSAMMENFASSUNG	84
	BIBLIOGRAPHIE	86
	APPENDIX	96
	ABBILDUNGEN	97
	DANKSAGUNGEN	126
	CURRICULUM VITAE	127
	EIDESSTATTLICHE ERKLÄRUNG	128

ABBILDUNGSVERZEICHNIS

Abb. 1-1	Embryo im Stadium 21, Embryol. 3D-Rekonstruktion im Segmentationsverfahren.	98
Abb. 1-2	Embryo von 29 mm GL, Sonograph. 3D-Rekonstruktion im Segmentationsverfahren.	98
Abb. 1-3	Embryo von 22 mm GL, Sonograph. 3D-Rekonstruktion im Ray-Tracing-Verfahren.	98
Abb. 2-1	Schema: Erzeugung einer koordinierten Schnittbildfolge durch Fächerscan.	99
Abb. 2-2	Historische Darstellung der 3D-Abbildung nach dem Prinzip der „Zentralperspektive“.	99
Abb. 2-3	Geräteeinheit des Kretz-VoluSon® 530D MT 3D-Ultraschallsystems.	100
Abb. 2-4	Blockdiagramm: Komponenten und Funktionsweise des VoluSon®-Verfahrens.	100
Abb. 2-5	3D-Transvaginalsonde „S-VDW 5-8“ des Kretz-VoluSon®-Systems.	101
Abb. 2-6	Darstellung der fächerartigen Volumenerfassung mit der „S-VDW 5-8“-Sonde.	101
Abb. 2-7	Erfassung der ROI (Fetus 12. Woche p.m.) in der Volumenbox.	102
Abb. 2-8	Schema: Erfassung der ROI durch Fächerbewegung des Schallelements.	102
Abb. 2-9a	Schema: 2D-Schnittbild bestehend aus 2D-Bildelementen (Pixeln).	103
Abb. 2-9b	Schema: 3D-Datensatz bestehend aus 3D-Bildelementen (Voxeln).	103
Abb. 2-10	Schema: Lage und Bezeichnung der virtuellen Bildebenen im 3D-Datensatz.	104
Abb. 2-11	Fetus der 12. Woche p.m. im multiplanaren 3D-Schnittbildmodus.	104
Abb. 2-12a	Schema: Rotation der Schnittebenen im multiplanaren 3D-Modus.	105
Abb. 2-12b	Schema: Translation der Schnittebenen im multiplanaren 3D-Modus.	105
Abb. 2-13	Schema: Prinzip der 3D-Bildberechnung mittels Ray-Tracing-Algorithmus.	106
Abb. 2-14	Multiplanarer 3D-Schnittbildmodus mit 3D-Oberflächen-Vorschau.	106
Abb. 2-15	Oberflächendiskriminierung des 3D-Objekts nach Definition der Grauschwelle.	107
Abb. 2-16a	3D-sonographische Darstellung eines Fetus der 12. Woche p.m. vor 3D-Cut.	107
Abb. 2-16b	3D-sonographische Darstellung eines Fetus der 12. Woche p.m. nach 3D-Cut.	107
Abb. 2-17a	Schematische Darstellung der embryonalen GL und SSL in der 7. Woche p.m.	108
Abb. 2-17b	Schematische Darstellung der embryonalen GL und SSL nach der 9. Woche p.m.	108
Abb. 3-1a	Uterus, 7. Zyklustag. 3D-Oberflächendarstellung. Anschnitt des Endometriums.	109
Abb. 3-1b	Ovar, 7. Zyklustag. 3D-Oberflächendarstellung. Anschnitt mehrerer Follikel.	109
Abb. 3-2a	Uterus, 13. Zyklustag. 3D-Oberflächendarstellung. Anschnitt des Endometriums.	109
Abb. 3-2b	Ovar, 13. Zyklustag. 3D-Oberflächendarstellung. Anschnitt des sprungreifen Follikels.	109
Abb. 3-3a	Uterus, 21. Zyklustag. 3D-Oberflächendarstellung. Anschnitt des Endometriums.	110
Abb. 3-3b	Ovar, 21. Zyklustag. 3D-Oberflächendarstellung. Anschnitt des Corpus luteum.	110
Abb. 3-4	Gravida Nr. 3, 3 Wochen + 6 Tage p.m., Anschnitt des Cavum uteri mit Chorionhöhle.	110
Abb. 3-5	Gravida Nr. 3, 4 Wochen + 6 Tage p.m., Anschnitt der Chorionhöhle mit Dottersack.	111
Abb. 3-6	Embryo Nr. 3, 5 Wochen + 6 Tage p.m., GL 3,4 mm. 3D-Oberflächendarstellung.	111
Abb. 3-7	Embryo Nr. 3, 6 Wochen + 6 Tage p.m., GL 8,9 mm. 3D-Oberflächendarstellung.	112
Abb. 3-8	Embryo Nr. 3, 7 Wochen + 6 Tage p.m., GL 17,4 mm. 3D-Oberflächendarstellung.	112
Abb. 3-9	Embryo Nr. 3, 8 Wochen + 6 Tage p.m., GL 21,9 mm. 3D-Oberflächendarstellung.	113
Abb. 3-10	Embryo Nr. 3, 9 Wochen + 6 Tage p.m., GL 31,4 mm. 3D-Oberflächendarstellung.	113

Abb. 3-11	Fetus Nr. 3, 10 Wochen + 6 Tage p.m., GL 46,0 mm. 3D-Oberflächendarstellung.	114
Abb. 3-12	Fetus Nr. 3, 11 Wochen + 6 Tage p.m., GL 60,7 mm. 3D-Oberflächendarstellung.	114
Abb. 3-13	Fetus Nr. 3, 11 Wochen + 6 Tage p.m., Ansicht Kopf. 3D-Oberflächendarstellung.	115
Abb. 3-14	Fetus Nr. 3, 11 Wochen + 6 Tage p.m., Ansicht Genitale. 3D-Oberflächendarstellung.	115
Abb. 3-15	Fetus Nr. 3, 11 Wochen + 6 Tage p.m., Ansicht der Hand. 3D-Oberflächendarstellung.	116
Abb. 3-16	Fetus Nr. 3, 11 Wochen + 6 Tage p.m., Ansicht des Fußes. 3D-Oberflächendarstellung.	116
Abb. 3-17	Synopse der embryonalen bzw. fetalen Morphogenese am Beispiel des Embryos Nr. 3.	45
Abb. 4-1a	Gravidität Stad. 6 (13-15 Tage p.c.). Chorionhöhle mit Trophoblast. Schnittpreparat.	117
Abb. 4-1b	Gravida Nr. 3 (14 Tage p.c.). Cavum uteri mit Chorionhöhle. 3D-Ultraschallaufnahme.	117
Abb. 4-2a	Embryo Stadium 9, 19 Tage p.c., GL 2 mm. Embryologisches Präparat.	117
Abb. 4-2b	Gravida Nr. 3 (21 Tage p.c.). Chorionhöhle mit Dottersack. Sonograph. 3D-Aufnahme.	117
Abb. 4-3a	Embryo Stadium 13, 28 Tage p.c., GL 4,5 mm. Embryologisches Präparat.	118
Abb. 4-3b	Embryo Nr. 3, 28 Tage p.c., GL 3,7 mm. Sonographische 3D-Oberflächendarstellung.	118
Abb. 4-4a	Embryo Stadium 15, 36 Tage p.c., GL 6 mm. Embryologisches Präparat.	118
Abb. 4-4b	Embryo Nr. 3, 35 Tage p.c., GL 8,9 mm. Sonographische 3D-Oberflächendarstellung.	118
Abb. 4-5a	Embryo Stadium 17, 42 Tage p.c., GL 11 mm. Embryologisches Präparat.	119
Abb. 4-5b	Embryo Nr. 3, 42 Tage p.c., GL 17,4 mm. Sonographische 3D-Oberflächendarstellung.	119
Abb. 4-6a	Embryo Stadium 19, 48 Tage p.c., GL 16 mm. Embryologisches Präparat.	119
Abb. 4-6b	Embryo Nr. 3, 49 Tage p.c., GL 21,9 mm. Sonographische 3D-Oberflächendarstellung.	119
Abb. 4-7a	Embryo Stadium 23, 56 Tage p.c., GL 30 mm. Embryologisches Präparat.	120
Abb. 4-7b	Embryo Nr. 3, 56 Tage p.c., GL 31,4 mm. Sonographische 3D-Oberflächendarstellung.	120
Abb. 4-8a	Früher Fetus, 11. Woche p.m., GL 45 mm. Embryologisches Präparat.	120
Abb. 4-8b	Fetus Nr. 3, 63 Tage p.c., GL 46 mm. Sonographische 3D-Oberflächendarstellung.	120
Abb. 4-9a	Früher Fetus, 12. Woche p.m., GL 55 mm. Embryologisches Präparat.	121
Abb. 4-9b	Fetus Nr. 3, 70 Tage p.c., GL 60,7 mm. Sonographische 3D-Oberflächendarstellung.	121
Abb. 4-10a	Früher Fetus, 12. Woche p.m., Detaildarstellung Kopf. Embryologisches Präparat.	121
Abb. 4-10b	Fetus Nr. 3, 70 Tage p.c., Detail Kopf. Sonographische 3D-Oberflächendarstellung.	121
Abb. 4-11a	Früher Fetus, 12. Woche p.m., Detaildarstellung Hand. Embryologisches Präparat.	122
Abb. 4-11b	Fetus Nr. 3, 70 Tage p.c., Detail Hand. Sonographische 3D-Oberflächendarstellung.	122
Abb. 4-12a	Früher Fetus, 12. Woche p.m., Detaildarstellung Fuß. Embryologisches Präparat.	122
Abb. 4-12b	Fetus Nr. 3, 70 Tage p.c., Detail Fuß. Sonographische 3D-Oberflächendarstellung.	122
Abb. 4-13a	Früher Fetus, 12. Woche p.m., Detaildarstellung Genitale. Embryologisches Präparat.	123
Abb. 4-13b	Fetus Nr. 3, 70 Tage p.c., Detail Genitale. Sonographische 3D-Oberflächendarstellung.	123
Abb. 4-14a	Gemini 10 Wochen + 4 Tage. 3D-Oberflächendarstellung einer Pagusfehlbildung.	124
Abb. 4-14b	Fetus 10 Wochen + 2 Tage. 3D-Oberflächendarstellung eines dorsonuchalen Ödems.	124
Abb. 4-14c	Fetus 10 Wochen + 6 Tage. 3D-Oberflächendarstellung einer großen Omphalocele.	124
Abb. 4-15	Drillingsgravidität 15. Woche p.m., Oberflächendarstellung in 3D-Realtime-Technik.	125

ABKÜRZUNGSVERZEICHNIS

2D	Zweidimensional
3D	Dreidimensional
AIUM	American Institute of Ultrasound in Medicine
A-Mode	Amplituden-Modus
AVI	Audio Video Interleave
B-Mode	Brightness (Helligkeits)-Modus
DICOM	Digital Imaging and Communications in Medicine
DNS	Desoxyribonukleinsäure
FDA	Food and Drug Administration (USA)
GL	Größte Länge (des Embryos)
I _{SPTA}	Spatial peak temporal average intensity
IVF	in-vitro-Fertilisation
MB	Megabyte
Min.	Minute(n)
p.c.	post conceptionem
p.m.	post menstruationem
Pixel	Picture Element
RAM	Random Access Memory
ROI	Region of Interest
Sek.	Sekunde(n)
SSL	Scheitel-Steiß-Länge
Std.	Stunde(n)
Tg.	Tag(e)
Voxel	Volume Element
WFUMB	World Federation of Ultrasound in Medicine and Biology
ZNS	Zentralnervensystem
Wo.	Woche(n)

SI-Präfixe und -Einheiten sowie abgeleitete Einheiten und Symbole sind nicht aufgeführt.

1 EINLEITUNG

1.1 Hintergrund

Die Embryonalperiode ist für die vorgeburtliche Entwicklung des Menschen von großer Bedeutung. In diesem achtwöchigen Zeitraum nach der Konzeption finden Organogenese (Anlage und Gliederung der Organsysteme) und Morphogenese (Formentwicklung der Organe und der äußeren Gestalt) des sich entwickelnden Individuums statt. Wegen der Empfindlichkeit dieser komplexen Vorgänge haben die meisten angeborenen Entwicklungsanomalien ihren Ursprung in dieser kritischen Phase.

Die klassische Humanembryologie hat die Embryonalentwicklung in vitro anhand von Abortpräparaten studiert und im Rahmen von Stadieneinteilungen beschrieben (*O'Rahilly et al. 1987*). Um die Entwicklung der normalen und pathologischen embryonalen Morphogenese longitudinal untersuchen und Fehlentwicklungen bereits in utero erkennen zu können, ist jedoch ein visueller Zugang zum vitalen Embryo bzw. Fetus unabdingbar.

Endoskopische Verfahren wie die transzervikale oder transabdominale Embryoskopie (*Reece et al. 1992; Quintero et al. 1993; Ville et al. 1997*) sowie invasiv-sonographische Verfahren wie die transzervikale intrauterine Sonographie (*Ragavendra et al. 1993; Fujiwaki et al. 1995; Hata et al. 1998*) können die embryonalen Strukturen detailliert wiedergeben, sind aber wegen ihres invasiven Charakters mit einem erhöhten Abortrisiko verbunden und weisen methodische Nachteile bezüglich Handhabung und Sichtbedingungen auf. Sie sind daher in erster Linie von wissenschaftlichem Interesse oder wenigen diagnostischen Ausnahmeindikationen vorbehalten.

Radiologische Verfahren wie die Röntgenuntersuchung oder die Computertomographie sind für die Untersuchung des Ungeborenen aus Strahlenschutzgründen nicht geeignet und weisen bezüglich embryologischer Fragestellungen zudem Auflösungsdefizite auf. Die Magnetresonanztomographie ist in der Schwangerschaft zwar prinzipiell anwendbar, bietet aber nur unter Laborbedingungen in Form der Magnetresonanzmikroskopie die für embryologische Fragestellungen erforderliche Auflösung und kann daher nur in

vitro angewendet werden (*Smith et al. 1996*).

Die Sonographie hingegen bietet sich aus mehreren Gründen als bildgebendes Verfahren der ersten Wahl in der Schwangerschaft an. Als noninvasives, nicht strahlenbelastendes Verfahren ist sie nach bisherigen Erkenntnissen, auch bei wiederholter Untersuchung, gefahrlos in vivo anwendbar und bietet ein vergleichsweise hohes Auflösungsvermögen.

Ende der neunzehnfünziger Jahre beschrieb Ian Donald erstmalig die transabdominale Ultraschalluntersuchung als diagnostische Methode im Bereich der Frauenheilkunde und Geburtshilfe (*Donald et al. 1958*). Bereits in dieser ersten Arbeit wird die sonographische Darstellung eines Fetus im frühen 2. Trimenon beschrieben. In den folgenden Jahren wurden von Donald und Mitarbeitern sowie von Bertil Sundén, einem Schüler Donalds, die ersten transabdominalen Sonographien im 1. Trimenon durchgeführt (*Donald u. Brown 1961; MacVicar u. Donald 1963; Sundén 1964*). Die niedrige Auflösung und hohe Artefaktrate dieser frühen Aufnahmen ließen einen detaillierten Nachweis embryonaler und frühfetaler Strukturen jedoch noch nicht zu.

Nach Miniaturisierungsprozessen im Bereich der Sondentechnik wurden Ende der neunzehnschziger Jahre die ersten transvaginalen Sonographien im 1. Trimenon durchgeführt. *Kratochwil u. Eisenhut (1967)* publizierten den Nachweis der embryonalen Herzaktion mittels eines transvaginalen A-Mode-Verfahrens. Wenig später wurde von *Kratochwil (1969)* ein statisches transvaginales Schnittbildverfahren zur Darstellung von Befunden im kleinen Becken beschrieben. Anfang der siebziger Jahre veröffentlichte *Jouppila (1971)* Untersuchungen zur transvaginalen Darstellung des Fruchtsackes und der embryonalen Herzaktion. Sofern eine bildliche Objektdarstellung in diesen frühen transvaginalen Ultraschalluntersuchungen technisch überhaupt realisiert wurde, war die Bildqualität noch vergleichsweise beschränkt und eine dynamische Bildgebung nicht möglich.

Erst mit Entwicklung eines dynamischen Schnittbildverfahrens (B-Mode) in den neunzehnsiebziger Jahren sowie Miniaturisierung der Realtime-Sonden für den transvaginalen Einsatz in den neunzehnachtziger Jahren wurden die

Voraussetzungen für einen visuellen Zugang zu den Detailbefunden des 1. Trimenons geschaffen und das Interesse an sonoembryologischen Fragestellungen nahm deutlich zu (*Popp et al. 1983, Haid et al. 1985, Rempen 1987, Degenhard 1987, Terinde u. Kozlowski 1988, Funk u. Fendel 1988, Sydow et al. 1989*). Dank kleinerer Distanzen zum darzustellenden Objekt verbesserte sich beim transvaginalen Zugang das Signal-Rausch-Verhältnis mit der Folge einer besseren Kontrastauflösung. Zudem konnten höherfrequente Schallelemente mit besserer räumlicher Auflösung eingesetzt werden. Analog zum klassisch-embryologischen Ansatz des Präparatestudiums entstand eine neue sonographische Forschungsrichtung mit dem Ziel, die Embryonalentwicklung systematisch am lebenden Objekt zu studieren. Popp und Timor-Tritsch prägten hierfür den Terminus „**Sonoembryologie**“ (*Popp 1988; Timor-Tritsch et al. 1990*). In der Folge wurden zahlreiche Untersuchungen zu morphogenetischen und biometrischen Aspekten der Embryonalperiode und frühen Fetalzeit durchgeführt, darunter auch Arbeiten, in denen die Entwicklung äußerer Gestaltmerkmale systematisch beschrieben wurde (*Timor-Tritsch et al. 1988, 1990 u. 1992; Krone et al. 1989; Rempen 1991a; Wisser 1995*), was dem damaligen technischen Stand entsprechend jedoch auf die Darstellungsmöglichkeiten der zweidimensionalen Ultraschalltechnik beschränkt war.

Bereits der Begründer der klassischen Humanembryologie, Wilhelm His (1831 - 1904), erkannte die große Bedeutung von graphischen 3D-Darstellungen und 3D-Modellen bei der Untersuchung der Embryonalentwicklung (*His 1887*). 3D-Rekonstruktionsverfahren (*Abb. 1-1*) gehören daher zu den zentralen Methoden der embryologischen Forschung (*O’Rahilly u. Müller 1992*) und werden unter Nutzung der expandierenden Möglichkeiten der digitalen Bildverarbeitung weiter perfektioniert (*Gasser 1999; Lozanoff u. Moody 1999*). Mit Entwicklung der 3D-Sonographie wurde es möglich, den methodischen Ansatz der 3D-Rekonstruktion von der klassischen humanembryologischen Forschung auf die Ultraschalltechnik zu übertragen und Embryonen in Form dreidimensionaler Oberflächenmodelle sonographisch darzustellen.

Ende der neunzehnjährigen Jahre wurden die ersten sonographischen 3D-

Darstellungen aus dem 1. Trimenon publiziert (*Sohn et al. 1989*). Die Bildqualität dieser Untersuchungen war, bedingt durch die transabdominale Sondentechnik und den noch relativ unpräzisen Oberflächenrekonstruktionsmodus, noch sehr beschränkt. Aber auch bei den in den folgenden Jahren mit verbesserter Sonden- und Rekonstruktionstechnik durchgeführten Untersuchungen (*Sohn et al. 1993; Kelly et al. 1994; Hata et al. 1997*) war die Bildqualität wegen des im Vergleich zur transvaginalen Technik niedrigeren räumlichen Auflösungsvermögens, der zugangsbedingt höheren Artefaktrate und der schlechteren Kontrastauflösung noch soweit limitiert, dass eine detaillierte Darstellung der embryonalen Oberflächenmorphologie nur eingeschränkt möglich war.

Erst nach Entwicklung der transvaginalen 3D-Sonographie gelang es, Embryonen mit einer deutlich höheren Bildqualität (*Abb. 1-2*) 3D-sonographisch darzustellen (*Kelly et al. 1994; Blaas et al. 1995 u. 1998; Bonilla-Musoles et al. 1995, 1996 u. 1998a; Kurjak et al. 1999a*). Konnte zuvor die dreidimensionale embryonale Oberflächenanatomie nur in vitro an anatomischen Präparaten oder in vivo zeitlich rein punktuell mit Hilfe invasiver Methoden studiert werden, so war es jetzt möglich, derartige Untersuchungen noninvasiv am lebenden Objekt durchzuführen und die Embryonalentwicklung longitudinal in dreidimensionaler Darstellungsweise sonographisch zu verfolgen.

Die Bedingungen für sonographische 3D-Oberflächendarstellungen von Embryonen und Feten im 1. Trimenon sind günstig:

1. Auf Grund der geringen Objektgröße ist in diesem Zeitraum eine komplette Abbildung des embryonalen bzw. fetalen Körpers möglich.
2. Die Beweglichkeit des Objekts ist vergleichsweise gering, was die Wahrscheinlichkeit des Auftretens von Bewegungsartefakten deutlich reduziert.
3. Die Objektoberfläche weist vergleichsweise wenig Überlagerungen durch Umgebungsstrukturen auf, sodass eine gute Diskriminierung der Oberfläche erfolgen kann.

Trotz dieser günstigen Rahmenbedingungen war die systematische Darstellung der embryonalen und frühen fetalen Oberflächenanatomie mittels 3D-Sonographie bisher limitiert durch Sichteinschränkungen auf Grund von Objektüberlagerungen durch umgebende Strukturen wie Uteruswand, Placenta oder Nabelschnur sowie durch schallphysikalische Artefakte. Eine allseitige dreidimensionale Betrachtung von Embryonen oder frühen Feten mit Hilfe von oberflächenberechnenden Ray-Tracing-Algorithmen (→ 2.3.3.6.1) war aus diesen Gründen zunächst nicht möglich.

Mit Entwicklung eines flexiblen Verfahrens zur gezielten Sichtoptimierung in 3D-Oberflächendarstellungen (3D-Cut) wurden die technischen Bedingungen für systematische 3D-sonoembryologische Untersuchungen deutlich verbessert. Ist trotz günstiger Rahmenbedingungen eine freie Sicht auf den Embryo oder frühen Fetus partiell nicht gegeben, so kann die 3D-Cut-Technik zur hochselektiven Eliminierung von Sichteinschränkungen eingesetzt werden. Unter Anwendung dieser Methode ist es erstmals möglich, die Gesamtgestalt von Embryonen und frühen Feten aus jeder gewünschten Perspektive in dreidimensionaler Darstellungsweise nach dem Ray-Tracing-Prinzip zu betrachten (*Abb. 1-3*).

1.2 Forschungsstand

Erste Anwendungsversuche der 3D-Transvaginalsonographie im 1. Trimenon wurden in der ersten Hälfte der neunzehneunziger Jahre publiziert. Mit Ausnahme der Arbeiten von *Kelly et al. (1992 u. 1994)*, die ein Freihandsystem mit Magnet-Positionssensor und eine Software zur Eliminierung von Sichteinschränkungen verwendeten, erfolgten sämtliche Untersuchungen aus diesem Zeitraum unter Verwendung des VoluSon[®]-Verfahrens (Kretztechnik, Zipf, Österreich) ohne Möglichkeiten einer effektiven Sichtoptimierung.

Die ersten Publikationen von transvaginalen 3D-Darstellungen aus der Zeit des 1. Trimenons erfolgten 1991 durch *Wetzel et al.* (Chorionhöhle 5. Woche p.m.) sowie 1992 durch *Kelly et al.* (Embryo 9. Woche p.m.) und 1993 durch *Feichtinger* (Gemini 10. Woche p.m.). In den folgenden Jahren zeigten *Steiner et al. (1994a, 1994b u. 1995)* transvaginal gewonnene 3D-Darstellungen normaler und pathologischer Befunde aus der Embryonal- und frühen Fetalperiode (u.a.

Akranius 12. Woche p.m.). Die o.g. Arbeiten hatten bei noch deutlich limitierter Abbildungsqualität in erster Linie das Ziel einer Methodenevaluation. Ein systematischer sonoembryologischer Ansatz wurde daher von diesen Autoren nicht verfolgt.

Die Perfektionierung der 3D-Technik im transvaginalen Bereich war wegen des ausgeprägten Miniaturisierungszwanges technisch anspruchsvoll und wurde bisher nur von einzelnen Arbeitsgruppen und Geräteherstellern vorangetrieben. Zudem setzt sonoembryologische Forschung bei longitudinalen Beobachtungen ein sehr hohes Maß an Kooperation seitens der teilnehmenden Schwangeren voraus, was die Durchführbarkeit solcher Studien erschwert. Eine systematische Darstellung der embryonalen Anatomie mit 3D-Transvaginalsonden wurde daher bisher nur von wenigen Autoren versucht.

Die ersten systematisch orientierten sonoembryologischen Untersuchungen unter Verwendung von 3D-Transvaginalsonden stammen aus der zweiten Hälfte der neunzehneunziger Jahre. Obwohl diese Publikationen hinsichtlich Fragestellung, Studiendesign, Methodik, Bildqualität und Ergebnisdarstellung zum Teil erhebliche Unterschiede aufweisen, sind sie wegen ihres primär sonoembryologischen Ansatzes für die vorliegende Untersuchung als Referenzen relevant und werden daher nachfolgend eingehender beschrieben:

Blaas et al. (1995 u. 1998) publizierten Mitte der neunzehneunziger Jahre richtungsweisende systematische 3D-transvaginalsonographische Untersuchungen aus dem 1. Trimenon. Die letztgenannte Arbeit befasst sich auch mit der embryonalen und frühen fetalen Oberflächenmorphologie und wurde als Querschnittstudie von einem Untersucher an 34 zufällig aus einem Screeningkollektiv ausgewählten Embryonen bzw. Feten durchgeführt. Das Gestationsalter wurde biometrisch anhand der gemessenen Scheitel-Steiß-Länge (SSL) festgelegt. Der beobachtete Entwicklungszeitraum beschränkte sich auf die 8. bis 11. Woche p.m.. Eine Nachverfolgung der beobachteten Embryonen bzw. Feten wurde durchgeführt. Blaas verwendete eine experimentelle 3D-Ausrüstung auf Basis des Vingmed-Five-Systems der Firma Vingmed Sound (Horten, Norwegen) mit einer selbstentwickelten transvaginalen 7,5-MHz-Rotationssonde,

die ein axiales Auflösungsvermögen von 0,4 mm und ein laterales Auflösungsvermögen von 0,8 mm aufwies. Mit Hilfe dieser Sonde wurden bis zu 297 Schnittbilder pro Aufnahme erzeugt und im Speicher des Ultraschallsystems abgelegt. Über Schichtdicke und Schichtabstand wurde nicht berichtet. Zur Erstellung der 3D-Oberflächenmodelle wurde ein manuelles segmentales Konturierungsverfahren unter Verwendung der Vingmed EchoPAC-3D-Software eingesetzt. Die Darstellung der Bildergebnisse erfolgte in Form einer chronologischen Übersichtsdarstellung mit wöchentlichen Intervallen. Eine Einzeldarstellung der Embryonen bzw. Feten in klassisch-embryologischen Standardansichten wurde ebenso wie ein direkter Bildvergleich mit Präparaten eines klassisch-embryologischen Referenzkollektives nicht durchgeführt.

Bonilla-Musoles et al. (1995, 1996 u. 1998a) veröffentlichten im gleichen Zeitraum ebenfalls grundlegende Arbeiten zur transvaginalen 3D-Sonographie im 1. Trimenon. Die letztgenannte Arbeit ist eine prospektive 3D-sonographische Entwicklungsstudie an Embryonen und frühen Feten unter Einbezug der Oberflächenmorphologie und baut auf den Ergebnissen der vorangegangenen Publikationen auf, sodass auf eine gesonderte Darstellung dieser Arbeiten verzichtet wird. Die Untersuchung wurde in den Jahren 1994 bis 1997 als Querschnittstudie an 144 Embryonen bzw. Feten von mehreren Untersuchern durchgeführt. Das Gestationsalter wurde nach Zyklusanamnese rechnerisch ermittelt und zudem sonographisch bestätigt. Beobachtet wurde der Entwicklungszeitraum der 5. bis 15. Woche p.m.. Über die Auswahl des Kollektivs sowie über eine Nachverfolgung der beobachteten Embryonen bzw. Feten wurde nicht berichtet. Die Ultraschallaufnahmen wurden mit einem Gerät des Typs „VoluSon® 530D“ der Firma Kretztechnik (Zipf, Österreich) mit mechanischen transvaginalen Rotationssonden von 5 und 7,5 MHz durchgeführt. Die verwendeten Sonden wiesen ein axiales Auflösungsvermögen von ca. 0,6 bzw. 0,4 mm auf bei einem lateralen Auflösungsvermögen von mindestens 1 bzw. 0,8 mm im Fokus. Pro Aufnahme wurden maximal 240 Schnitte mit einem Abstand von 1 mm erzeugt und als Datensatz auf einem externen Speichermedium abgelegt. Die Berechnung der Oberflächenmodelle erfolgte

mittels der internen 3D-Hard- und Software des Ultraschallgerätes unter Anwendung eines Ray-Tracing-Algorithmus, jedoch ohne Verwendung einer Funktion zur gezielten Sichtoptimierung. Es kam daher in etwa 40 % der Fälle zu Sichteinschränkungen und konsekutiven Studienausschlüssen auf Grund von Überlagerungen der darzustellenden Region durch Plazenta, Uteruswand oder kindliche Strukturen. Die Darstellung der Bildergebnisse erfolgte chronologisch in Einzeldarstellungen mit wöchentlichen Intervallen, jedoch nicht konsequent in den Standardansichten der klassischen Embryologie. Ein direkter Vergleich mit den Präparatabbildungen eines klassisch-embryologischen Referenzkollektives fand ebenfalls nicht statt.

Auch *Kurjak et al.* publizierten Ende der neunzehneunziger Jahre wegweisende Arbeiten zur 3D-Sonoembryologie (*Kupesic u. Kurjak 1999; Kurjak et al. 1999a u. 1999b*), von denen sich jedoch nur die erstgenannte Arbeit in Teilen mit der Darstellung der embryonalen und frühen fetalen Oberflächenmorphologie beschäftigt. Diese Untersuchung wurde in den Jahren 1997 und 1998 in Form einer Querschnittstudie an 270 Schwangeren mit „normal entwickelten“ Embryonen bzw. Feten der 5. bis 12. Woche p.m. unter Verwendung eines Geräts des Typs „VoluSon® 530D“ der Firma Kretztechnik (Zipf, Österreich) durchgeführt. Über die verwendete Sonde, die Anzahl der pro Aufnahme erzeugten Schnitte sowie den Schichtabstand wird ebenso wie über die Sicherung des Gestationsalters, die Auswahl des Kollektivs sowie eine Nachbeobachtung der untersuchten Embryonen bzw. Feten nicht berichtet. Die Berechnung der Oberflächenmodelle erfolgte mit der systeminternen 3D-Hard- und Software nach dem Ray-Tracing-Verfahren, jedoch ebenfalls ohne Verwendung einer selektiven Sichtoptimierung, sodass auch in dieser Untersuchung die Beurteilbarkeit der dargestellten Objekte teils eingeschränkt ist. Die Ergebnisdarstellung erfolgte als chronologische Übersichtsdarstellung mit wöchentlichen Intervallen sowie in Form einiger Einzeldarstellungen, die jedoch den Untersuchungszeitraum nicht lückenlos abdecken. Eine Einzeldarstellung der Embryonen bzw. Feten in klassisch-embryologischen Standardansichten wurde ebenso wie ein direkter Bildvergleich mit den Präparaten eines embryologischen

Referenzkollektivs nicht durchgeführt.

Zusammenfassend ist festzustellen, dass die bisher vorgelegten Arbeiten aus dem Bereich der 3D-Sonoembryologie zeigen konnten, dass die transvaginale 3D-sonographische Oberflächendarstellung eines Teils der embryonalen und frühen fetalen Entwicklung möglich ist und mit den deskriptiven Ergebnissen der klassischen Embryologie korreliert. Es ist jedoch weiterhin festzustellen, dass diese Arbeiten im Hinblick auf eine kontinuierliche, chronologische Analyse der menschlichen Oberflächenmorphogenese Einschränkungen aufweisen, die als Ansatzpunkte für die vorliegende Untersuchung dienen sollen:

1. Studiendesign

In den meisten 3D-Voruntersuchungen (*Steiner et al. 1994c; Blaas et al. 1995 u. 1998; Kurjak et al. 1999a*) liegt der Schwerpunkt nicht auf einer systematischen bildlichen Beschreibung der embryonalen und frühen fetalen Oberflächenmorphologie.

Alle 3D-Vorarbeiten sind Querschnittstudien. Eine longitudinale Beobachtung desselben embryonalen bzw. fetalen Individuums war somit nicht möglich. Unwägbare Einflüsse auf die serielle bildliche Verlaufsdarstellung der Morphogenese durch interindividuelle Entwicklungsunterschiede der dargestellten Embryonen können daher nicht ausgeschlossen werden.

Die in den 3D-Vorarbeiten beobachteten Entwicklungszeiträume decken teils nicht den gesamten sonographisch erfassbaren Bereich der embryonalen und frühen fetalen Entwicklung ab.

Keine der bisherigen 3D-Untersuchungen arbeitet mit datierten Embryonen bzw. Feten (exakt bekannter Konzeptionstermin), sodass auch bei ergänzender biometrischer Altersermittlung gewisse Unsicherheiten bezüglich des Gestationsalters mit Auswirkung auf die Studienergebnisse anzunehmen sind.

Eine Nachverfolgung der untersuchten Embryonen bzw. Feten mit Beschreibung des neonatalen Gesundheitszustandes wurde nur von einem 3D-Voruntersucher (*Blaas et al. 1998*) durchgeführt.

Mit Ausnahme einer 3D-Studie (*Blaas et al. 1998*) wurden zur Durchführung der Ultraschallaufnahmen verschiedene Untersucher herangezogen, sodass untersucherabhängige Einflüsse auf die Ergebnisse nicht auszuschließen sind.

2. Methodik

Die von *Bonilla-Musoles et al. (1995, 1996 u. 1998a)* teilweise verwendeten 5-MHz-Transvaginalsonden weisen verglichen mit höherfrequenten 3D-Transvaginalsonden ein schlechteres axiales Auflösungsvermögen auf.

Bonilla-Musoles et al. (1995, 1996 u. 1998a) sowie *Blaas et al. (1995 u. 1998)* verwendeten Sonden mit Rotationsmechanik. Diese haben im Vergleich zu 3D-Sonden mit Schwenkmechanik den Nachteil von Schnittstellen- und Zentralartefakten, was die Bildqualität beeinträchtigt, sowie längere Datenaufnahmezeiten, was vermehrt zu Bewegungsartefakten führt.

Das von *Blaas et al. (1995 u. 1998)* angewandte vollständig manuelle Konturierungsverfahren zur 3D-Oberflächendarstellung unterliegt größeren untersucherabhängigen Einflüssen als die weitgehend automatisierte Oberflächenberechnung mittels eines Ray-Tracing-Algorithmus.

Keine der Vorarbeiten, die zur Oberflächenberechnung einen Ray-Tracing-Algorithmus verwendeten (*Bonilla-Musoles et al. 1995, 1996 u. 1998a* sowie *Kurjak et al. 1999a*), verfügte über eine technische Möglichkeit zur gezielten Sichtoptimierung, was die Bildqualität deutlich einschränkte.

3. Ergebnisdarstellung

Keine der 3D-Vorarbeiten weist eine chronologische Einzeldarstellung der Embryonen bzw. Feten in mehreren embryologischen Standardansichten oder mit frei wählbarer Perspektive auf.

In keiner 3D-Voruntersuchung wird ein direkter systematischer Bildvergleich mit einem Referenzkollektiv der klassischen Humanembryologie durchgeführt

1.3 Zielsetzung

Ausgehend von dem oben beschriebenen Forschungsstand war das Ziel dieser Untersuchung die Erprobung einer chronologischen transvaginalsonographischen 3D-Darstellung der embryonalen und frühfetalen Oberflächenmorphogenese im Rahmen einer Pilotstudie an einem kleinen Kollektiv exakt datierter Embryonen. Zur Erzielung einer optimalen Bildqualität sollte dabei im Gegensatz zu den genannten Voruntersuchungen eine neue Technik zur hochselektiven virtuellen Eliminierung von Sichteinschränkungen (3D-Cut) zum Einsatz kommen.

Die analog zum Vorgehen der klassischen embryologischen Forschung an dreidimensionalen Oberflächendarstellungen erarbeiteten Ergebnisse sollten im Sinne einer präliminären Methodenevaluation sowohl mit den Ergebnissen der klassischen Humanembryologie wie auch mit den Daten der 3D-Sonoembryologie systematisch verglichen werden.

Um den Informationsgehalt der 3D-Ultraschallbilder optimal zu vermitteln, sollte im Rahmen dieser Arbeit ein Darstellungsmodus zur Anwendung kommen, der es erlaubt, die embryonalen Oberflächenmodelle allseitig zu betrachten. Hierzu wurden die entsprechenden Abbildungen in der digitalen Fassung der Arbeit mit kurzen Videosequenzen hinterlegt, die eine komplette Rotationsansicht des jeweiligen Oberflächenmodells zeigen.

1.4 Fragestellungen

Im Rahmen der Untersuchung sollten folgende Fragen beantwortet werden:

1. In welchem Zeitraum sind die untersuchten Objekte mit der angewandten 3D-Untersuchungstechnik oberflächenmorphologisch erfassbar?
2. Welche grundsätzlichen Einschränkungen der sonographischen Bildgebung können im Rahmen der Untersuchung festgestellt werden?
3. Wie verhält sich die 3D-sonographische Darstellungsqualität im zeitlichen Verlauf?
4. Welche Gestaltmerkmale können zu welchem Zeitpunkt visualisiert werden und welche Aussage zur Gesamtentwicklung kann daraus abgeleitet werden?
5. Inwieweit erlauben Art und Qualität der sonographischen 3D-Darstellungen einen Vergleich zu den Befunden der klassischen Humanembryologie sowie den Ergebnissen der bisherigen 3D-sonoembryologischen Forschung?
6. Welche Übereinstimmungen bzw. Unterschiede ergeben sich im Vergleich mit den Ergebnissen der klassisch-embryologischen Forschung sowie den Ergebnissen der 3D-sonoembryologischen Referenzliteratur?
7. Welche Schlüsse können hinsichtlich der Zuverlässigkeit und Detailgenauigkeit der Methode in der Darstellung der embryonalen und frühen fetalen Morphogenese gezogen werden?
8. Welche wissenschaftlichen und diagnostischen Perspektiven ergeben sich für das angewandte Verfahren und welche psychologische Relevanz ist für die werdenden Eltern zu erwarten?

2 METHODEN

2.1 Übersicht

Die sonographischen Untersuchungen zur vorliegenden Arbeit wurden in den Jahren 1998 und 1999 im Rahmen einer Pilotstudie an acht Schwangeren durchgeführt, von denen drei auf Grund sekundärer Ausschlussgründe im Verlauf der Untersuchung wieder ausschieden (→ 2.2.2.2). Um potenzielle Einflüsse interindividueller Unterschiede auf die Bildergebnisse auszuschließen, wurde ein longitudinales Beobachtungskonzept gewählt, das eine serielle Bilddarstellung des individuellen Entwicklungsverlaufs der beobachteten Embryonen bzw. Feten ermöglichte.

Alle Studienteilnehmerinnen wiesen einen exakt bekannten Konzeptionstermin nach in-vitro-Fertilisation (IVF) auf. Das embryonale bzw. fetale Alter (Gestationsalter) zu den verschiedenen Untersuchungszeitpunkten wurde nach den Konzeptionsdaten ermittelt. Die Angabe erfolgt in abgeschlossenen Tagen post conceptionem (p.c.) oder nach entsprechender Rückrechnung auf einen fiktiven Menstruationstermin in abgeschlossenen Wochen (W) und abgeschlossenen Tagen (T) post menstruationem (p.m.). Soweit lediglich eine Wochenangabe erfolgt, ist gemäß dem klinischen Sprachgebrauch stets eine „laufende“, d.h. noch nicht abgeschlossene Woche p.m. gemeint.

Nach Aufklärung über die Studie und Einwilligung bezüglich der Teilnahme wurde bei jeder Schwangeren zwischen der 4. und 12. Woche p.m. wöchentlich eine transvaginale 3D-Sonographie zur Verlaufsdokumentation der embryonalen bzw. frühen fetalen Entwicklung durchgeführt. Hierbei wurde auch eine systematische biometrische Dokumentation durch Messung der größten embryonalen bzw. fetalen Länge (GL) durchgeführt (→ 2.3.3.8.1) Die Untersuchungstermine wurden jeweils an das Ende einer Entwicklungswoche (Tag 6 +/- 1) gelegt.

Sämtliche Ultraschalluntersuchungen und 3D-Berechnungen wurden durch den Autor dieser Arbeit unter Verwendung eines Geräts des Typs „VoluSon® 530D MT“ der Firma Kretztechnik-Ultrasound (Zipf, Österreich) durchgeführt. Das verwendete Ultraschallsystem ist in der Lage, hochauflösende 3D-Bilddaten bei

kurzen Aufnahmezeiten transvaginal zu erzeugen und bietet zudem die Möglichkeit einer standardisierten 3D-Bildberechnung und Bildnachbearbeitung, einschließlich der für diese Untersuchung obligatorischen Option einer selektiven virtuellen Eliminierung von Sichteinschränkungen (3D-Cut).

Pro Untersuchungstermin wurden jeweils drei Volumenaufnahmen des gesamten Embryos bzw. Fetus angefertigt und nach Qualitätsprüfung gespeichert. Ab der 10. Woche p.m. wurden zusätzlich je drei Volumenaufnahmen einzelner Körperregionen (Extremitäten, Kopf und Genitale) zur Darstellung anatomischer Details angefertigt und gespeichert. Die Dauer der einzelnen Aufnahmevorgänge und die Gesamtschallexpositionszeit wie auch die Gesamtuntersuchungszeit pro Untersuchungstermin wurden per Videoaufzeichnung erfasst.

Die Bildergebnisse wurden anhand rotierbarer 3D-Oberflächenmodelle dargestellt und systematisch mit den Daten und Abbildungen international anerkannter klassisch-humanembryologischer Referenzkollektive (Carnegie- und Kyoto-Sammlung) sowie den Daten vergleichbarer 3D-sonoembryologischer Studien korreliert.

Bei allen Embryonen bzw. Feten wurde eine sonographische und klinische Nachbeobachtung zum Ausschluss von Entwicklungsanomalien oder anderen Faktoren mit potenziellem Einfluss auf die Morphogenese durchgeführt.

2.2 Kollektiv

2.2.1 Ein- und Ausschlusskriterien

2.2.1.1 Einschlusskriterien

Als Einschlusskriterien wurden folgende Merkmale definiert:

1. Keine anamnестischen Risiken und/oder Befundrisiken (s.u.).
2. Exakt bekannter Konzeptionstermin im Rahmen einer IVF.
3. Einwilligung der Schwangeren hinsichtlich ihrer Studienteilnahme nach ausführlicher Information über Zielsetzung, Bedingungen und individuelles Risikopotenzial der geplanten Untersuchungsreihe.

2.2.1.2 Ausschlusskriterien

2.2.1.2.1 Primäre Ausschlusskriterien

Als primäre Ausschlusskriterien wurden folgende Merkmale definiert:

1. Anamnestische Risiken mit potenziellem Einfluss auf die aktuelle Schwangerschaft (insbesondere schwerwiegende Erkrankungen der Schwangeren und Komplikationen in früheren Schwangerschaften mit Wiederholungsrisiko)
2. Befundliche Risiken mit möglichem Effekt auf den aktuellen Schwangerschaftsverlauf (besonders Mehrlingsschwangerschaften und Einwirkung potenzieller Noxen wie Infektionen, Nikotin, Alkohol, Drogen, Pharmaka oder anderer chemischer Substanzen mit möglicher Wirkung auf die intrauterine Entwicklung sowie ionisierende Strahlung)

2.2.1.2.2 Sekundäre Ausschlusskriterien

Als sekundäre Ausschlusskriterien wurden folgende Merkmale definiert:

1. Wachstumsanomalien der Embryonen bzw. Feten (→ 2.3.3.8.1).
2. Sonstige während der Studie eingetretene Befundrisiken mit möglicher Auswirkung auf die normale Entwicklung des Embryos bzw. Fetus (z.B. morphologische oder genetische Auffälligkeiten des Embryos bzw. Fetus und/oder assoziierter Strukturen).
3. Ausfall von mehr als einem Untersuchungstermin pro Schwangere.
4. Technische Probleme, die eine erhebliche Qualitätsminderung oder einen Verlust sämtlicher relevanter Bilddaten bei mehr als einem Untersuchungstermin pro Schwangere zur Folge haben.
5. Studienabbruch auf Wunsch der teilnehmenden Schwangeren.
6. Fehlende oder unvollständige Nachverfolgung des Fetus oder Neugeborenen oder auffälliges Ergebnis bei der Nachverfolgung mit potenzieller Bedeutung für die embryonale und frühfetale Morphogenese.

2.2.2 Primär- und Sekundärkollektiv

2.2.2.1 Primärkollektiv

Das Primärkollektiv dieser als Pilotstudie ausgelegten Untersuchung bestand aus acht Schwangeren entsprechend den genannten Ein- und Ausschlusskriterien.

2.2.2.2 Sekundärkollektiv

Von den acht primär eingeschlossenen Schwangeren wurden drei wegen des Eintretens sekundärer Ausschlusskriterien (→ 2.2.1.2.2) aus der Studie ausgeschlossen. Eine Studienteilnehmerin versäumte zwei konsekutive Untersuchungstermine. Eine weitere Schwangere brach die Studienteilnahme aus persönlichen Gründen ab. Im dritten Fall trat ein Speicherdefekt auf, der einen kompletten Verlust von Bilddaten mehrerer Untersuchungstermine zur Folge hatte. Studienausschlüsse durch mangelhafte Datenqualität der 3D-Aufnahmen traten dank der durchgeführten Qualitätskontrollen (→ 2.3.3.4) nicht auf.

2.2.2.3 Nachbeobachtung

Alle untersuchten Embryonen bzw. Feten wurden durch Erfassung der im Rahmen des pränatalen Ultraschallscreenings (unter Einschluss einer fetalen Echokardiographie im 2. Trimenon) erhobenen Befunde sowie durch Evaluierung der postnatalen Untersuchungsbefunde unter Einschluss der am 1. Lebenstag durchgeführten Neugeborenen-Erstuntersuchung (U1) sowie der zwischen dem 3. und 10. Lebenstag stattfindenden Neugeborenen-Basisuntersuchung (U2) nachbeobachtet. Dabei ergaben sich retrospektiv keine Befunde mit potenziellem Effekt auf die Morphogenese der beobachteten Individuen.

2.3 Methodik

2.3.1 Prinzip der 3D-Sonographie

Die räumliche Darstellung eines sonographischen Objekts setzt primär die Erzeugung eines geometrisch exakten dreidimensionalen Bilddatensatzes aus einer Vielzahl zweidimensionaler sonographischer Schnittbilder voraus. Weiterhin ist die adäquate rechnerische Verarbeitung dieser Daten zu einer hinsichtlich Perspektive und Schattierung korrekten 3D-Graphik erforderlich. Beide Schritte werden nachfolgend erläutert:

2.3.1.1 Erzeugung von 3D-Bilddatensätzen

Grundvoraussetzung für die Erstellung dreidimensionaler Bilddatensätze ist die Kenntnis der genauen räumlichen Beziehung der einzelnen Schnitte zueinander. Diese Bedingung kann einerseits realisiert werden durch Erzeugung einer koordinierten Schnittbildfolge (*Abb. 2-1*), bei der der Abstand der einzelnen Schnittbilder voneinander (Parallelsan) oder der Winkel der Schnitte zueinander (Rotations- oder Fächerscan) exakt bekannt ist und andererseits durch exakte individuelle Lagezuordnung jedes einzelnen Schnittes über einen Positionssensor (Freihandsan).

2.3.1.2 Berechnung von 3D-Oberflächenmodellen

Die Abbildung eines dreidimensionalen Objekts in einer zweidimensionalen Ebene erfolgt nach den klassischen Regeln der perspektivischen Darstellung. Die Grundlagen dieser Darstellungsweise wurden bereits um das Jahr 1430 von Leon Battista Alberti als „Prinzip der Zentralperspektive“ beschrieben (*Abb. 2-2*). Bei der 3D-Sonographie nun erfolgt die Erstellung der Oberflächenmodelle analog zu den klassischen Darstellungsprinzipien mit Hilfe von Berechnungsalgorithmen. Die Möglichkeit, das berechnete 3D-Modell am Bildschirm zu drehen, vermittelt dabei einen sehr umfassenden räumlichen Eindruck.

2.3.2 Das VoluSon[®]-3D-Verfahren

Für die vorliegende Untersuchung wurde das VoluSon[®]-Verfahren der Firma Kretztechnik (Zipf, Österreich) verwendet, da dieses neben anderen Vorteilen (→2.3.2.3) eine hochauflösende, handliche 3D-Transvaginalsonde, kurze Datenaufnahmezeiten sowie weitreichende und flexible Möglichkeiten einer selektiven Eliminierung von Sichteinschränkungen bietet. Die technischen Prinzipien des Verfahrens werden nachfolgend dargestellt:

2.3.2.1 Prinzip des VoluSon[®]-Verfahrens

Die Bezeichnung „VoluSon[®]“ leitet sich ab von dem Begriff „**Volumen-Sonographie**“. Im Gegensatz zu den meisten anderen 3D-Ultraschall-Systemen basiert das VoluSon[®]-Verfahren auf einer speziellen Geräteeinheit, die neben den konventionellen Bildgebungsfunktionen auch die erforderliche Ausstattung zur

Erzeugung von 3D-Aufnahmen enthält. Die 3D-Aufnahmetechnik des VoluSon[®]-Verfahrens beruht bei den in der Pränatalmedizin verwendeten Schallköpfen auf einer Fächerbewegung des Schallelements über der zu untersuchenden Region. Hierbei wird eine koordinierte Schnittbildfolge erzeugt, bei der Lage und Winkel der einzelnen Schnittbilder zueinander auf Grund zuvor getroffener Einstellungen exakt bekannt sind und innerhalb eines Aufnahmevorganges stets gleich bleiben. Die einzelnen Bestandteile des VoluSon[®]-Systems werden im Folgenden genauer beschrieben:

2.3.2.2 Komponenten des VoluSon[®]-Systems

Das VoluSon[®]-System besteht aus einem Bildgebungssystem, speziellen 3D-Volumenschallköpfen, einem Datenspeichersystem sowie einer speziellen 3D-Funktionseinheit bestehend aus Positionsgeber, Schallkopfsteuerung und 3D-Bildverarbeitungsmodul. Die genannten Systemkomponenten sind vollständig in die 3D-Volumenschallköpfe bzw. die Geräteeinheit des VoluSon[®] 530D-Systems (*Abb. 2-3*) integriert und werden auch über diese gesteuert (*Abb. 2-4*).

2.3.2.2.1 Bildgebungssystem

Bei dem Bildgebungssystem des VoluSon[®] 530D-Systems handelt es sich um ein volldigitales Ultraschallgerät der High-End-Klasse. Die genauen technischen Spezifikationen des Bildgebungssystems können dem Gerätehandbuch der Firma Kretztechnik (*Kretztechnik 1999*) entnommen werden.

2.3.2.2.2 3D-Volumenschallköpfe

Für das VoluSon[®]-System wurden spezielle transkutane, intrakavitäre und transendoskopische Volumenschallköpfe entwickelt. Alle diese Volumensonden enthalten neben dem Schallgeber einen integrierten Positionsgeber sowie eine integrierte motorisch angetriebene Bewegungsmechanik für den Schallgeber.

Für die vorliegende Untersuchung wurde ein transvaginaler 3D-Sektor-Schallkopf vom Typ „S-VDW 5-8“ mit einem Frequenzbereich von 5 bis 8 MHz (Mittenfrequenz 6,5 MHz) verwendet (*Abb. 2-5*). Es handelt sich um eine elektronische Sonde, die sowohl für die konventionelle 2D- als auch für die 3D-Transvaginalsonographie geeignet ist. Die verwendete Multielement-Technik

erlaubt die Selektion mehrerer Sendefokusbereiche, in denen die axiale und laterale Auflösung optimiert ist, sowie eine dynamische Empfangsfokussierung. In Form und Maßen (Schaftdurchmesser maximal 24 mm) unterscheidet sich die verwendete 3D-Sonde nicht von einer konventionellen 2D-Transvaginalsonde. Die Sondenhandhabung durch den Untersucher sowie die „Belastung“ der untersuchten Schwangeren sind daher den Bedingungen einer konventionellen transvaginalsonographischen Untersuchung vergleichbar.

Im 3D-Modus wird ein Schallgeber innerhalb der Sondenspitze mittels einer in das Sondengehäuse integrierten motorisch angetriebenen Bewegungsmechanik schrittweise um eine senkrecht zur Sondenlängsachse stehende Rotationsachse geschwenkt. Während der hieraus resultierenden fächerartigen Richtungsänderung des B-Bildsektors erfolgt eine sukzessive Erfassung des in dem Schwenkbereich enthaltenen Volumenausschnitts in Form einer koordinierten Schnittbildserie (Abb. 2-6).

Der Schwenkbereich des Schallgebers senkrecht zur B-Bild-Ebene (Schwenkwinkel) ist in 5-Grad-Schritten zwischen 10 und 90 Grad vorwählbar, der Öffnungswinkel des Volumenausschnitts in lateraler Richtung der B-Bild-Ebene (Volumenboxwinkel) in 5-Grad-Schritten zwischen 20 und 130 Grad. Die Länge des Volumenausschnitts in axialer Richtung der B-Bild-Ebene (Volumenboxlänge) kann in Millimeter-Schritten zwischen 2 und 12 cm festgelegt werden, die Lage des Ausschnitts (Volumenboxlage) kann in axialer und lateraler Richtung (bezogen auf den B-Bild-Sektor) stufenlos verschoben werden.

Die Steuerung des Aufnahmeprozesses erfolgt durch die Schallkopfsteuerung der 3D-Funktionseinheit. Diese berechnet Anzahl und Größe der für die jeweilige Aufnahme notwendigen Winkelschritte anhand der zuvor eingestellten Parameter und steuert die exakte Ausführung der Schnittserienerfassung während der Volumenaufnahme (→ 2.3.2.2.4.2). Dank ihrer spezifischen technischen Eigenschaften können mit der S-VDW 5-8-Sonde sehr kurze Aufnahmezeiten erreicht werden, sodass kleine Objekte oder Teilbereiche von Objekten in weniger als 1 Sek. erfasst werden. Weitere technische Spezifikationen dieser Sonde

können dem Gerätehandbuch der Firma Kretztechnik (*Kretztechnik 1998*) entnommen werden.

2.3.2.2.3 Datenspeichersystem

Für die rasche Zwischenspeicherung der erfassten Volumendaten steht dem VoluSon[®] 530D-System ein Hauptspeicher (RAM) von 32 Megabyte (MB) zur Verfügung. Als Langzeitspeicher für 3D-Rohdaten und bearbeitete 3D-Bilddaten kommen fixe geräteinterne Speichermedien (Magnetplatten) oder wechselbare externe Speichermedien (z.B. Magnetplatten oder magnetoptische Platten) zur Anwendung.

2.3.2.2.4 3D-Funktionseinheit

Die 3D-Funktionseinheit des VoluSon[®] 530D-Systems besteht aus einem integrierten Positionsgeber für das Schallelement, einer computergestützten Schallkopfsteuerung sowie einem Bildverarbeitungsmodul, das umfangreiche Möglichkeiten zur Darstellung und Optimierung von 3D-Bilddaten bietet. Die genauen Spezifikationen der 3D-Funktionseinheit können dem Gerätehandbuch der Firma Kretztechnik (*Kretztechnik 1999*) entnommen werden. Nachfolgend eine kurze Beschreibung der Komponenten und ihrer Funktionsweise:

2.3.2.2.4.1 Positionsgeber

In die VoluSon[®]-Schallköpfe wurde ein Magnetsensor integriert, der die Nullposition des Schallelements (Mittlebene der Volumenaufnahme) an die Schallkopfsteuerung übermittelt. Ausgehend von dieser Nullposition und in Abhängigkeit von den gewählten Einstellungen für die Aufnahmegeschwindigkeit sowie die Tiefe der Volumenbox (→ 2.3.3.1.3 und 2.3.3.1.4) berechnet die Schallkopfsteuerung die einzelnen Schrittpositionen des Schallelements während der Volumenerfassung. Aus den Schrittpositionen ergibt sich die Lage der einzelnen B-Bild-Schnitte im entstehenden 3D-Datensatz.

2.3.2.2.4.2 Schallkopfsteuerung

Die speziellen 3D-Volumenschallköpfe des VoluSon[®]-Systems enthalten Schrittmotoren und Mechaniken zur Durchführung der Schwenkbewegung des Schallelements während der Volumendatenaufnahme (→2.3.2.2.2). Die Steuerung

dieser Schallkopfmotoren (Winkeldifferenz und Zahl der Einzelschritte) erfolgt durch die 3D-Steuerungseinheit des VoluSon[®] 530D-Systems in Abhängigkeit von den Einstellungen für Schwenkwinkel, Tiefe der Volumenbox und Aufnahmegeschwindigkeit (→ 2.3.3.1.3 und 2.3.3.1.4).

2.3.2.2.4.3 3D-Bildverarbeitungsmodul

Bei dem 3D-Bildverarbeitungsmodul des VoluSon[®] 530D-Systems handelt es sich um einen vom Bildgebungssystem unabhängigen Rechner, der mit einer speziellen Software auf die Erfordernisse der 3D-Sonographie eingerichtet wurde. Dieser Bildverarbeitungsrechner kann bei bekannter Lagebeziehung der einzelnen Schnittebenen (→ 2.3.2.2.4.1) die räumliche Position jedes einzelnen Bildpunkts eines 3D-Datensatzes ermitteln und auf diese Weise jede beliebige Schnittebene dieses Datensatzes rekonstruieren oder eine 3D-Oberflächendarstellung des in diesem Datensatz enthaltenen Objekts berechnen. Hierbei stehen umfangreiche Möglichkeiten der Bildoptimierung (Postprocessing) zur Verfügung (→ 2.3.3.6). Die Steuerung des 3D-Bildverarbeitungsmoduls erfolgt über ein multifunktionales Bedienungsfeld, das auch zur Steuerung der Bildgebungseinheit dient.

Neben der Nutzung des internen 3D-Bildverarbeitungsmoduls besteht die Möglichkeit, die 3D-Rohdaten aus dem VoluSon[®]-System zu exportieren und auf einem geeigneten externen Rechner mit einer speziellen Software der Firma Kretztechnik (PC-3DView[®]) analog zum systeminternen Prozess zu bearbeiten. Für den hierzu verwendeten Computer gelten folgende Mindestanforderungen:

1. Prozessor: Pentium 200 MHz
2. Hauptspeicher (RAM): 64 MB
3. Speicher der Graphikkarte: 2 MB
4. Freier Festplattenspeicher: 14 MB
5. Betriebssystem: Windows 95[®] oder Windows NT 4.0[®].

2.3.2.3 Vorteile des VoluSon[®]-Verfahrens

Aus ihren spezifischen Charakteristiken ergeben sich für die VoluSon[®]-Technik zusammenfassend folgende Vorteile, die dieses 3D-sonographische Verfahren für

den Einsatz im Rahmen der vorliegenden Untersuchung besonders prädestinieren:

1. Das technische Prinzip erlaubt die Konstruktion praxistauglicher 3D-Volumensonden auch für den endosonographischen Bereich.
2. Die spezielle elektromechanische Konstruktionsweise der 3D-Volumenschallköpfe gewährleistet eine exakte Lagezuordnung der Schnitte und minimiert so geometrische Fehler im 3D-Datensatz.
3. Die rechnergestützte Steuerung des Schallelements während der Volumenerfassung garantiert einen gleichmäßigen Schichtabstand und somit eine homogene Informationsdichte des 3D-Datensatzes.
4. Für die Erzeugung der 3D-Datensätze stehen digitale Rohdaten zur Verfügung. Es kommt daher nicht zu Qualitätsverlusten wie sie bei der Konversion analoger Rohdaten in digitale 3D-Daten auftreten.
5. Die räumliche und funktionelle Integration des 3D-Systems mit dem Ultraschallbildgebungssystem im Rahmen einer Geräteeinheit ermöglicht einen vergleichsweise einfachen Betrieb im 3D-Modus.

2.3.3 Untersuchungsvorgang

Wie bereits ausgeführt, werden im Fall der verwendeten VoluSon® 530D-Einheit alle Vorgänge zur Aufnahme, Aggregation und Speicherung der sonographischen 3D-Daten durch die interne Hard- und Software des Systems gesteuert. Auch die Berechnung der 3D-Oberflächenmodelle sowie deren gezielte Optimierung kann von den systeminternen Komponenten geleistet werden. Aus organisatorischen Gründen wurde die Datenauswertung im Rahmen der vorliegenden Untersuchung jedoch mittels eines separaten Computers unter Verwendung einer zur VoluSon® 530D-Einheit funktionsgleichen speziellen 3D-Software der Firma Kretztechnik (PC-3DView®) durchgeführt. Die einzelnen Schritte des Untersuchungsvorgangs werden im Folgenden beschrieben:

2.3.3.1 Vorbereitungen

Alle Untersuchungen wurden bei entleerter Harnblase durchgeführt, um eine Verdrängung des Uterus aus dem Nahfokusbereich der Sonde mit der Folge von Bildqualitätsverlusten zu vermeiden.

2.3.3.1.1 Aufsuchen der Region of Interest

Zunächst erfolgte eine orientierende Untersuchung im Realtime-2D-Modus und die Region of Interest (ROI), im vorliegenden Fall der Embryo oder Fetus, wurde aufgesucht.

2.3.3.1.2 Optimierung der B-Bildparameter

Suboptimale B-Bild-Qualität bei der Volumenerfassung führt konsekutiv zu suboptimaler Datenqualität im 3D-Datensatz. In einem schrittweisen Vorgang wurden daher sämtliche relevanten B-Bild-Parameter optimiert:

1. Durch maximale Anhebung des Sendefrequenzspektrums (4 bis 10,5 MHz) und dynamische Anpassung der Empfangsfilter wurde eine Verbesserung der axialen Auflösung (0,35 bis 0,6 mm) erzielt.
2. Der B-Bild-Fokus wurde im Bereich der darzustellenden Region positioniert, wodurch auch die Elevationsauflösung (minimale Schichtdicke $< 0,8$ mm im Elevationsfokus) angehoben werden konnte.
3. Eine Optimierung der lateralen Auflösung wurde durch Erhöhung der Liniendichte (Dichte der in lateraler Richtung der B-Bild-Ebene erfassten Bildlinien) erreicht ($< 0,8$ mm im Fokus), wobei zu berücksichtigen ist, dass die Liniendichte im 3D-Modus über die Wahl der Aufnahmegeschwindigkeit gesteuert wird (\rightarrow 2.3.3.1.4).
4. Unter Anpassung von Gesamtverstärkung, Tiefenausgleich sowie Grauwertdynamik wurde das B-Bild im Hinblick auf eine hohe Kontrastierung bei bestmöglicher Artefaktvermeidung optimiert, um eine sichere grauwertbezogene Erkennung der Objektgrenzen bei der Ray-Tracing-Berechnung der Oberflächendarstellung zu erzielen (\rightarrow 2.3.3.6.3.4).

2.3.3.1.3 Definition der Volumenbox

Anschließend wurde durch Wahl von Volumenboxwinkel und Schwenkwinkel sowie Volumenboxlänge und Volumenboxlage (\rightarrow 2.3.2.2.2) die Volumenbox definiert, d.h. Größe und Position desjenigen räumlichen Bereichs, der beim

Aufnahmeprovorgang erfasst und gespeichert wird.

Die Grenzen des erfassten Volumenausschnitts bezogen auf die B-Bild-Ebene (definiert durch Winkel, Länge und Lage der Volumenbox) werden durch Einblendung einer Rahmengraphik in den aktuellen B-Bild-Sektor angezeigt. Die gewählte Ausdehnung des Volumenausschnitts senkrecht zur B-Bild-Ebene (Schwenkwinkel) wird durch eine weitere am Bildschirmrand eingeblendete Graphik (Schwenkbox) dargestellt. Während der Volumenerfassung wird in dieser Graphik zudem der Erfassungsstatus angezeigt.

Definition und Positionierung der Volumenbox erfolgten so, dass die ROI (Embryo bzw. Fetus) vollständig erfasst wurde (*Abb. 2-7*). Soweit möglich wurden die Parametereinstellungen der Volumenbox hinsichtlich der Bildqualität im 3D-Datensatz in folgender Weise optimiert:

2.3.3.1.3.1 Volumenbox- und Schwenkwinkel

Bei jedem Aufnahmeprovorgang kann das VoluSon® 530D-System bis zu 65536 Bildlinien erfassen. Jede Bildlinie wird dabei in maximal 512 Grauwertpunkte (Samples) unterteilt. Die Anzahl der Schnittbilder pro Volumendatensatz beträgt maximal 1024 und pro Schnittbild können maximal 1024 Linien erfasst werden. Durch die Begrenzung der Gesamtlinienzahl pro Datensatz limitieren sich diese Parameter jedoch gegenseitig, sodass bei bestimmten Sonden im Fall sehr großer Volumina wegen Überschreitung des Liniengesamtlimits eine Begrenzung der Schnittanzahl erfolgt. Bei der verwendeten Transvaginalsonde wird dieses Limit jedoch auch bei größtmöglichen Volumenbox- und Schwenkwinkeln mit höchster Liniendichte und geringstem Schichtabstand (Abstand zwischen den in senkrechter Richtung zur B-Bild-Ebene erfassten Schnittbildern) nicht erreicht. Volumenbox- und Schwenkwinkel haben daher bei dieser Sonde keinen Einfluss auf die räumliche Auflösung im 3D-Datensatz. Bei einer Änderung dieser Winkelvorgaben werden demnach nicht Liniendichte und/oder Schichtabstand verändert, sondern die Anzahl der Linien pro B-Bild und die Anzahl der B-Bilder pro Volumendatensatz (Schnittbildserie).

Bei zunehmenden Volumenbox- und Schwenkwinkeln erhöht sich jedoch durch Zunahme der erfassten B-Bildlinien und Schnittbilder die Aufnahmedauer.

Volumenbox- und Schwenkwinkel wurden daher möglichst klein gehalten.

2.3.3.1.3.2 Länge und Lage der Volumenbox

Durch die Limitierung der pro Bildlinie erfassbaren Samples auf 512 ergibt sich die beste axiale Auflösung im 3D-Datensatz bei möglichst geringer Länge der Volumenbox. Im Fall der verwendeten 3D-Transvaginalsonde ist die theoretisch bestmögliche Axialauflösung im 3D-Datensatz jedoch selbst bei maximaler Länge der Volumenbox mit 0,23 mm pro Sample noch besser als die höchste axiale Sondaauflösung von ca. 0,35 mm. In der vorliegenden Untersuchung blieb die Länge der Volumenbox daher grundsätzlich ohne Auswirkung auf die axiale Auflösung im 3D-Datensatz.

Bei zunehmender Eindringtiefe der Volumenbox (resultierend aus Länge und Lage) wird durch Abnahme der Liniendichte und Erhöhung des Schichtabstands die laterale Auflösung in der A- und B-Ebene des Volumendatensatzes negativ beeinflusst (→ 2.3.3.3). Zudem ergibt sich durch längere Schalllaufzeiten eine Abnahme der Aufnahmegeschwindigkeit mit entsprechender Verlängerung der Aufnahmedauer. Die Eindringtiefe der Volumenbox wurde daher möglichst gering gehalten.

2.3.3.1.4 Festlegung der Aufnahmegeschwindigkeit

Nach Definition des Erfassungsbereichs anhand der Volumenboxparameter erfolgte die Festlegung der Aufnahmegeschwindigkeit. Hierbei wurden folgende Einflüsse auf die Bildqualität im 3D-Datensatz berücksichtigt:

Neben der maximalen Volumenboxtiefe (→ 2.3.3.1.3.2) determiniert die in drei Abstufungen definierbare Aufnahmegeschwindigkeit durch Beeinflussung der Liniendichte und des Schichtabstands die laterale Auflösung in der A- und B-Ebene des Volumendatensatzes (→ 2.3.3.3). Bei Einstellung der niedrigsten Aufnahmegeschwindigkeit ergibt sich mit 0,3 Grad Schnittebenendivergenz der geringst mögliche Schichtabstand und somit die bestmögliche laterale Auflösung in der B-Ebene des Volumendatensatzes (< 0,3 mm). Zudem ergibt sich bei dieser Geschwindigkeitsstufe mit 0,3 Grad Liniendivergenz die höchstmögliche Liniendichte im B-Bild und somit die beste laterale Auflösung in der A-Ebene des Volumendatensatzes (< 0,8 mm im Fokus).

In der vorliegenden Untersuchung wurde zu Gunsten einer optimalen Bildqualität daher immer die niedrigste Aufnahmegeschwindigkeit gewählt. Bei vergleichsweise kleinen Volumenausschnitten war die Aufnahmedauer dennoch so kurz, dass nur vereinzelt Aufnahmen wegen Bewegungsartefakten wiederholt werden mussten (→ 2.3.3.2).

2.3.3.2 Aufnahmevorgang

Nach Abschluss der oben beschriebenen Vorbereitungen wurde der automatische Aufnahmevorgang (Volumenerfassung) gestartet. Hierbei erfolgt rechnergesteuert entsprechend den Voreinstellungen (→ 2.3.3.1.3 und 2.3.3.1.4) eine fächerartige Bewegung des Schallelements innerhalb der Sondenspitze. Während dieser Schwenkbewegung wird die ROI (d.h. der Embryo oder Fetus) in Form einer koordinierten Schnittbildfolge erfasst (*Abb. 2-8*).

Die Aufnahmedauer ist abhängig von den jeweils gewählten Einstellungen für Aufnahmegeschwindigkeit (→ 2.3.3.1.4), Volumenbox- und Schwenkwinkel (→ 2.3.3.1.3.1) sowie Volumenboxtiefe (→ 2.3.3.1.3.2). In der vorliegenden Studie betrug die Aufnahmedauer für die größten Objekte (Feten der 12. Woche p.m.) bei konstanter Verwendung der niedrigsten Aufnahmegeschwindigkeit 2 bis 8 (im Mittel 4,2) Sek. in Abhängigkeit von den objektbedingt notwendigen Variationen der o.g. Einstellungsparameter.

Zur Vermeidung von Bewegungsartefakten wurde darauf geachtet, dass der Embryo oder Fetus während der Aufnahme keine Bewegungsaktivität aufwies. Weiterhin wurde die Sondenposition während des Aufnahmevorgangs fixiert und die Schwangere gebeten, für diesen kurzen Zeitraum die Atmung zu unterbrechen. Da während der Volumenerfassung das B-Bild in Echtzeit weiter beobachtet werden kann, konnten etwaige Bewegungsartefakte oft schon während dieses Vorgangs erkannt und die Aufnahme gegebenenfalls wiederholt werden.

Einschließlich Orientierung im B-Bild-Modus, B-Bildoptimierung und Wahl der 3D-Parameter wurden pro Untersuchungstermin Schallpositionszeiten von maximal 10 Min. erreicht. Die Gesamtuntersuchungsdauer pro Termin lag einschließlich der notwendigen Speichervorgänge bei maximal 15 Min..

2.3.3.3 Datenaggregation

Die im Verlauf des o.g. Aufnahmeprozesses entstehenden zweidimensionalen Schnittbildserien wurden in den Speicher des 3D-Bildverarbeitungsmoduls überführt und dort zu dreidimensionalen Volumendatensätzen aggregiert. Dieser Prozess wird nachfolgend näher beschrieben:

Die Bildelemente der 2D-Schnittbilder (abgeleitet von „**P**icture **E**lement“ auch als „Pixel“ bezeichnet), sind charakterisiert durch zwei Flächenkoordinaten (x und y) sowie einen Grauwert (*Abb. 2-9a*). Durch sukzessive, geometrisch exakte Aneinanderlagerung der Schnittbilder (2D-Datensätze) werden die flächenartigen 2D-Bilddatenelemente unter Integration einer Raumkoordinate (z) zu räumlichen 3D-Bilddatenelementen (abgeleitet von „**V**olume **E**lement“ auch „Voxel“ genannt) aggregiert und es entsteht ein 3D-Datensatz (*Abb. 2-9b*).

Im Fall der verwendeten 3D-Transvaginalsonde hat der Volumendatensatz annähernd die Form eines Thorusstumpfes. Die Schnittebenen dieses Datensatzes werden mit A, B und C bezeichnet, wobei die A-Ebene der originären B-Bildebene der Volumenaufnahme entspricht, während die Ebenen B und C die aus den 3D-Daten berechneten virtuellen Schnittebenen senkrecht zur A-Ebene darstellen (*Abb. 2-10*).

2.3.3.4 Qualitätskontrolle

Vor der Speicherung wurde eine Qualitätskontrolle des erfassten Datensatzes im multiplanaren 3D-Schnittbildmodus durchgeführt.

In diesem Darstellungsmodus können Schnittbilder der erfassten Region simultan in drei senkrecht aufeinander stehenden Bildebenen A, B und C betrachtet werden (*Abb. 2-11*). Dabei können die durch die Schallkopfposition bei der Volumenerfassung festgelegten Ausgangsebenen beliebig rotiert und parallel verschoben werden, sodass letztlich jede gewünschte Schnittebene des Volumendatensatzes virtuell darstellbar ist. Die Rotation (*Abb. 2-12a*) kann um maximal 360 Grad in 0,5-Grad-Schritten in allen drei Raumachsen erfolgen. Die Schrittweite zwischen parallelen Schnitten bei der Translation (*Abb. 2-12b*) ist abhängig von der Bildvergrößerung und beträgt zwischen 0,05 und 2 mm (etwa 0,5 mm bei 1:1-Darstellung). Bei allen Rotations- und Translationsschritten

bleiben die Ebenen stets senkrecht zueinander.

Durch systematische Rotation und Translation der Schnittebenen wurde geprüft, ob die ROI (Embryo bzw. Fetus) vollständig erfasst wurde. Weiterhin erfolgte eine Kontrolle auf Sichteinschränkungen durch objektüberlagernde Umgebungsstrukturen sowie Bewegungsartefakte, die die Auswertung der Daten beeinträchtigen könnten. Sofern bei dieser Überprüfung derartige Mängel festgestellt wurden, erfolgte eine Wiederholung der Volumenerfassung.

2.3.3.5 Datenspeicherung

Um die Patientin zu entlasten und den Auswertungsprozess zeitlich zu flexibilisieren, wurde die Berechnung der Oberflächenmodelle vom Vorgang der Volumenerfassung getrennt und nicht an der VoluSon® 530D-Geräteeinheit, sondern auf einem externen Rechner mit einer Software der Firma Kretztechnik (PC-3DView®) vorgenommen, die der Software des 3D-Bildverarbeitungsmoduls des VoluSon® 530D-Systems funktionell entspricht (→ 2.3.2.2.4.3).

Da die bei der Volumenerfassung gewonnenen 3D-Bilddatensätze auch bei sorgfältiger Qualitätskontrolle (→ 2.3.3.4) geringfügige Unterschiede in der Bildqualität aufweisen können, die sich erst bei der späteren Analyse im Oberflächenmodus zeigen, wurden pro Untersuchungstermin insgesamt drei Gesamtaufnahmen des Embryos bzw. Fetus durchgeführt. Jenseits der 10. Woche p.m. wurden zusätzlich jeweils drei Detailaufnahmen des Kopfes, der oberen und unteren Extremitäten sowie der Genitalregion angefertigt.

Die Größe der bei der Volumenerfassung erzeugten Primärdatensätze ist abhängig von der Zahl der hierbei erfassten B-Bildlinien und der Anzahl der pro Bildlinie erfassten Grauwertpunkte (Samples). Das VoluSon® 530D-System ist in der Lage, pro Aufnahme bis zu 65536 Bildlinien mit maximal 512 Samples pro Bildlinie zu erfassen. Hierbei ergibt sich eine maximale Datensatzgröße von 32 MB. Die Zahl der pro Datensatz erfassten B-Bildlinien hängt ab von Liniendichte und Schichtabstand der Volumenaufnahme und diese Parameter wiederum von Volumenbox- und Schwenkwinkel (→ 2.3.3.1.3.1) sowie von Volumenboxtiefe (→ 2.3.3.1.3.2) und Aufnahmegeschwindigkeit (→ 2.3.3.1.4). Die genannten

Grenzen werden nur von Rotationssonden erreicht. Im Fall der verwendeten transvaginalen Schwenksonde „S-VDW 5-8“ erreicht die Größe der Datensätze bei maximalen Volumenbox- und Schwenkwinkeln sowie größter Volumenboxtiefe und niedrigster Aufnahmegeschwindigkeit (d.h. höchster Liniendichte und geringstem Schichtabstand) maximal 15 MB.

Um die Berechnung und Analyse der Oberflächendarstellungen unabhängig vom VoluSon[®] 530D-System durchführen zu können, wurden die bei der Untersuchung gewonnenen 3D-Primärdatensätze umformatiert und über das hausinterne Datennetz an einen Bildarchivierungsrechner (DICOM-Server) übermittelt, der die Daten zur Aufbereitung an einen Bildverarbeitungsrechner weiterleitete. Bei der hierbei vorgenommenen Umformatierung werden die Primärdaten der Volumenaufnahme von einem Vektorkoordinatensystem (Position der Bildpunkte ist durch mehrere Winkel festgelegt) in ein kartesisches Koordinatensystem (Position der Bildpunkte ist durch die Raumachsen festgelegt) überführt. Dieser Umformatierungsvorgang wird daher auch „kartesische Speicherung“ genannt. Für die Speicherung der kartesischen Daten stehen pro Datensatz maximal 256^3 Voxel zur Verfügung. Die so erzeugten kartesischen Datensätze erreichen eine maximale Größe von 16,4 MB.

Zu betonen ist, dass es sich beim Vorgang der „kartesischen Speicherung“ nicht um eine Datenkompression mit möglichem Qualitätsverlust handelt, sondern lediglich um eine Änderung des Datenformats (Umformung von Vektordaten zu kartesischen Daten) mit Neudefinition des zu speichernden Volumenausschnitts und des Abbildungsmaßstabs. Sofern das dargestellte Objekt bei der Umformatierung nicht verkleinert wird, kommt es nicht zu Auflösungsverlusten des kartesischen Sekundärdatensatzes gegenüber dem bei der Volumenerfassung erzeugten Primärdatensatz. Durch entsprechende Wahl des Abbildungsmaßstabes wurde diese Bedingung in der vorliegenden Untersuchung stets gewährleistet.

2.3.3.6 Bildberechnung

Um eine Ansicht der Objekte aus beliebigen Perspektiven zu ermöglichen und einen optimalen räumlichen Eindruck von deren Oberflächenstruktur zu gewinnen, wurden von allen Embryonen und Feten vollständig um die Hochachse

rotierbare dreidimensionale Oberflächenmodelle berechnet. Dieser Vorgang wird nachfolgend näher erläutert:

2.3.3.6.1 Grundprinzip

Bei der Berechnung von 3D-Oberflächenmodellen nach dem VoluSon[®]-Verfahren werden die Voxel-basierten 3D-Datensätze (→ 2.3.3.3) von einem Ray-Tracing-Algorithmus analysiert, der die ROI (Embryo bzw. Fetus) nach den Grundsätzen der perspektivischen Darstellung ggf. unter Simulation von Beleuchtungseffekten auf dem Bildschirm abbildet. Für den Berechnungsvorgang werden multiple virtuelle Analysestrahlen durch den Volumendatensatz gelegt. Der 3D-Abbildungsalgorithmus „verfolgt“ jeden dieser Strahlen und analysiert dabei alle Voxel, die auf dem Weg eines Strahls liegen (daher Ray-Tracing-Algorithmus). Entsprechend der jeweiligen Schwellenwertdefinition zur Oberflächenerkennung (→ 2.3.3.6.3.4) wird für jedes dabei identifizierte Oberflächenvoxel auf dem Bildschirm ein Pixel mit einem diesem Voxel entsprechenden Grauwert erzeugt. Aus der Gesamtmenge der auf diese Weise erzeugten Pixel setzt sich schließlich das 3D-Oberflächenmodell zusammen (*Abb. 2-13*).

Um mögliche Einflüsse auf die Interpretation der Oberflächenmodelle zu vermeiden wurde in der vorliegenden Untersuchung ein Ray-Tracing-Algorithmus verwendet, der auf die Simulation von Beleuchtungseffekten verzichtet und ausschließlich die originäre Textur der Objektoberfläche darstellt. Die Grauwerte der berechneten Objektoberflächen sind bei diesem Algorithmus mit denen der Ultraschallrohdaten identisch, wodurch eine Standardisierung der 3D-Modelle erzielt wird.

2.3.3.6.2 Datenauswahl

Zur Berechnung der Oberflächenmodelle wurde von den gespeicherten Datensätzen eines Untersuchungstermins jeweils derjenige ausgewählt, der bei eingehender Sichtung im multiplanaren Schnittbildmodus (→ 2.3.3.4) die höchste Bildqualität aufwies. Dabei kamen Datensätze, die bezogen auf das dargestellte Objekt mit ventraler Einschallrichtung erzeugt wurden, bevorzugt zur Auswertung, da die detailreichen ventralen Körperpartien der Embryonen und

Feten in diesen Aufnahmen mit höherer Datenqualität abgebildet werden als bei seitlicher oder dorsaler Einschallrichtung. Die grundsätzlichen Schritte der Bildberechnung werden nachfolgend beschrieben:

2.3.3.6.3 Parameterwahl

Zunächst erfolgte eine Einstellung der Berechnungsparameter anhand eines viergeteilten 3D-Bildschirms, der neben den drei orthogonalen Schnittbildern des multiplanaren Modus (\rightarrow 2.3.3.4) in einem vierten Fenster eine Vorschau des zu berechnenden Oberflächenbildes nach den aktuellen Parametereinstellungen enthält (*Abb. 2.14*).

Die Einstellung der Berechnungsparameter erfolgt interaktiv, d.h. der Effekt des jeweiligen Einstellvorgangs auf die zu berechnende Oberflächendarstellung wird in Echtzeit in den vier Bildschirmfenstern angezeigt. Der Einstellvorgang besteht aus folgenden Schritten:

2.3.3.6.3.1 Definition der Renderbox

Die Renderbox definiert den Bereich des 3D-Datensatzes, der bei dem späteren Berechnungsvorgang räumlich dargestellt wird. Um Auflösungsverluste zu vermeiden, wurde stets mit einer Renderbox von maximaler Größe (200^3 Voxel) gearbeitet (\rightarrow 4.1.3.3.2).

2.3.3.6.3.2 Wahl des Abbildungsmaßstabes

Die Wahl des Abbildungsmaßstabes bestimmt Größe und Detailauflösung des berechneten 3D-Objekts. Sofern das dargestellte Objekt bei der Positionierung in der Renderbox nicht verkleinert wird, kommt es bei der Oberflächenberechnung nicht zu einem Auflösungsverlust gegenüber den Rohdaten (\rightarrow 4.1.3.3.2). Durch Vergrößerung des Objekts in der Renderbox kann im Vergleich zu den Rohdaten jedoch auch keine Auflösungsverbesserung erzielt werden.

In der vorliegenden Untersuchung wurde der Abbildungsmaßstab mit dem Ziel einer maximalen Darstellungsgröße in der Oberflächenberechnung so gewählt, dass das Objekt (Embryo bzw. Fetus) die Renderbox fast vollständig ausfüllte. Verkleinerungen gegenüber dem Abbildungsmaßstab der Rohdaten wurden dabei in keinem Fall notwendig.

2.3.3.6.3.3 Optimale Positionierung des Objekts in der Renderbox

Um die Drehachse des späteren Oberflächenmodells in der Mitte des Objekts zu zentrieren, muss das größenmäßig definierte Objekt durch Verschieben in den drei Raumebenen zentral in der Renderbox positioniert werden. Durch Rotation um die drei Raumachsen kann zudem eine achsengerechte Ausrichtung des Objekts in der für die Oberflächenberechnung gewünschten Position erfolgen.

Um eine möglichst gute Vergleichbarkeit mit den Präparateabbildungen der klassischen Embryologie zu gewährleisten, wurden die Embryonen bzw. Feten in der vorliegenden Studie virtuell stets in eine aufrechte Körperposition gebracht, die dem Abbildungsstandard der klassischen Embryologie entspricht.

2.3.3.6.3.4 Einstellung der Grauschwelle für die Oberflächenerkennung

Zur dreidimensionalen Darstellung von Objektoberflächen ist eine exakte Grenzflächendiskriminierung zwischen dem Objekt und seiner Umgebung erforderlich. Das VoluSon[®]-Verfahren verwendet zur Grenzflächenerkennung eine voxelbezogene Schwellenwertdefinition innerhalb der Grauskala, d.h. alle Voxel mit Grauwerten jenseits der eingestellten Schwelle werden bei der späteren Oberflächenberechnung nicht dargestellt.

Fruchtwasser ist im Vergleich zu embryonalem bzw. fetalem Gewebe echoarm, sodass an der Körperoberfläche eine große Grauwertdifferenz besteht, was die Oberflächenerkennung erleichtert. Die Schwellenwertfunktion des VoluSon[®]-Systems wurde daher auf den Grauwert der Körperoberfläche eingestellt. Da der überwiegende Teil der embryonalen und frühfetalen Körperoberfläche von Fruchtwasser umgeben ist, konnte auf diese Weise eine weitgehend automatisierte Oberflächendiskriminierung erfolgen (*Abb. 2-15*).

2.3.3.6.3.5 Definition des Algorithmus für die Oberflächenabbildung

Das VoluSon[®]-Verfahren lässt sowohl die Berechnung von Oberflächenmodellen als auch die Erzeugung transparenter 3D-Modelle zu. Weiterhin ist eine 3D-Darstellung von Farbdopplersignalen möglich.

In der vorliegenden Arbeit wurde entsprechend der gegebenen Zielsetzung ausschließlich ein Algorithmus zur Berechnung von Oberflächenmodellen verwendet.

2.3.3.6.4 Bildoptimierung

In einem weiteren Schritt wurden mehrere Einstellungen zur Bildoptimierung vorgenommen. Auch diese Einstellungsarbeiten erfolgten interaktiv im „3D-Vorschau-Fenster“ des vierteiligen 3D-Bildschirms (*Abb. 2-15*).

Prinzipiell können folgende Optimierungsprozeduren vorgenommen werden:

2.3.3.6.4.1 Farboptimierung (Grundfarbe)

Das menschliche Auge nimmt in farbkodierten Bildern mehr Informationen wahr als in einer reinen Grauwertdarstellung. Das verwendete 3D-System bietet daher optional Darstellungsmöglichkeiten in mehreren grauwertanalogen Farbskalen.

Zur Optimierung der visuellen Perzeption wurden die Oberflächenmodelle in der vorliegenden Untersuchung daher in einer grauwertanalogen Gelbskala dargestellt. Da dies für alle Modelle in gleicher Weise erfolgte, kann ein Einfluss dieser Maßnahme auf die Ergebnisanalyse ausgeschlossen werden.

2.3.3.6.4.2 Kontrastoptimierung (Gamma-Kurve)

Das VoluSon[®]-System bietet analog zur Gamma-Korrektur im B-Bild-Modus auch im Oberflächenmodus die Möglichkeit einer Kontrastoptimierung durch Veränderungen der Gamma-Kurve. Hierbei kann sowohl die Grauwertdynamik (Anzahl der dargestellten Grauwerte) als auch die Helligkeit der dargestellten Grauwerte modifiziert werden.

Um Einflüsse auf die Bildanalyse zu minimieren, wurde darauf geachtet, dass die Einstellung der Gamma-Kurve für alle Oberflächenabbildungen so erfolgte, dass eine Vergleichbarkeit der Bildergebnisse zu erwarten ist.

2.3.3.6.4.3 Beleuchtungsoptimierung (Textur/Licht-Verhältnis)

Die Oberflächendarstellung des VoluSon[®]-Systems basiert in erster Linie auf einem rein grauwertorientierten Abbildungsmodus, der eine originäre Darstellung der Oberflächenstruktur (Textur) anstrebt. In diesem Grau- oder Textur-Modus sind die Grauwerte der Objektoberfläche identisch mit den originären Grauwerten der Ultraschallaufnahme.

Ausgehend von der primär grauwertorientierten Abbildung kann der räumliche Eindruck einer perspektivischen Objektdarstellung sowie das Erscheinungsbild der Oberfläche durch Beleuchtungssimulation verändert werden. Das verwendete

3D-System bietet daher im Rahmen des so genannten Licht-Modus die Möglichkeit, die virtuelle Beleuchtungssituation der Objektoberfläche durch Modifikation der Basisgrauwerte zu verändern. Strukturen in Betrachternähe werden in diesem Darstellungsmodus heller dargestellt als betrachterferne Strukturen. Zudem tritt eine virtuelle Glättung der Objektoberfläche ein.

Um unwägbare Einflüsse auf die Interpretation der Bildergebnisse durch die Wirkung von Beleuchtungsphänomenen und Oberflächenglättung zu vermeiden, wurde in der vorliegenden Untersuchung keine Modifikation der Basisgrauwerte durch etwaige Anwendung des Licht-Modus vorgenommen. Die Berechnungen der embryonalen und fetalen Oberflächendarstellungen erfolgten daher ausschließlich im Textur-Modus.

2.3.3.6.5 Sichtoptimierung

Trotz günstiger sonographischer Darstellungsbedingungen im ersten Trimenon (Objekt im Nahbereich der Sonde und weitgehend von Fruchtwasser umgeben) ist die dreidimensionale Sicht auf den untersuchten Embryo oder Fetus oft durch objektüberlagernde Umgebungsstrukturen, teils auch durch schallphysikalische Artefakte eingeschränkt, sodass eine vollständige und klare dreidimensionale Oberflächendarstellung des Objekts in der Regel nur unter Einsatz hochselektiver Sichtoptimierungsverfahren möglich ist.

2.3.3.6.5.1 Semiselektive Verfahren

Bereits beim Vorgang der „kartesischen Speicherung“ (→ 2.3.3.5) wird ein Teil der sichtbehindernden Überlagerungen beseitigt durch Eliminierung derjenigen Bildbereiche des Rohdatensatzes, die außerhalb der definierten Grenzflächen für den neu entstehenden würfel- oder quaderförmigen kartesischen Datensatz, d.h. außerhalb der „kartesischen Box“ belassen werden (Box-Cut).

Das VoluSon[®]-System bietet darüber hinaus eine weitere Funktion zur Eliminierung sichtbehindernder Strukturen durch Definition gerader Grenzflächen (Line-Cut). Hierbei wird vom Untersucher im 3D-Schnittbildmodus (→ 2.3.3.4) eine gerade Linie definiert, die die virtuelle Grenze zwischen zu erhaltenden und zu eliminierenden Bildanteilen in der jeweiligen Schnittebene des 3D-Datensatzes markiert. Anschließend werden durch einen Rechenvorgang alle Strukturen

jenseits der definierten Grenzlinie in orthograde Richtung (bezogen auf die aktuelle Schnittebene) optisch eliminiert.

Beide o.g. Verfahren bieten jedoch auf Grund ihrer Bindung an gerade Grenzflächen nur eingeschränkte Möglichkeiten zur selektiven Eliminierung von Sichtbehinderungen. Unregelmäßige Konturen können wegen der mangelnden Flexibilität dieser Verfahren bei objektnahen Überlagerungen oder Artefakten nicht ohne Einbußen der Bildqualität durch verbleibende Sichteinschränkungen dargestellt werden. In der vorliegenden Untersuchung wurde daher auf ein wesentlich flexibleres Bildoptimierungsverfahren zurückgegriffen, das eine hochselektive Eliminierung von Sichtbehinderungen ermöglicht.

2.3.3.6.5.2 Hochselektives Verfahren

Die hochselektive Sichtoptimierung im Rahmen dieser Untersuchung wurde mit einem Spezialverfahren (3D-Cut) durchgeführt, das von der VoluSon[®]-Software bereitgestellt wird.

Bei diesem Verfahren erfolgt die Entfernung von Sichtbehinderungen mit Hilfe eines „elektronischen Skalpells“. Mit diesem per Computermouse gesteuerten „Schneidewerkzeug“ kann eine virtuelle Grenzlinie zwischen darzustellenden und zu eliminierenden Strukturen des 3D-Datensatzes vom Untersucher frei definiert werden. Nach Beendigung dieses Markierungsvorgangs können durch einen Rechenvorgang alle Strukturen, die in orthograde Projektion (bezogen auf die jeweils dargestellte 2D-Schnitt- oder 3D-Ansichtsebene) jenseits der markierten Grenzlinie liegen, virtuell „abgetrennt“ werden (daher 3D-Cut).

Da dieser Vorgang beliebig oft wiederholbar und das 3D-Modell in allen Freiheitsgraden rotierbar ist, kann schrittweise eine allseitige Optimierung der Objektkontur durchgeführt werden. Der Schrittstand (Winkel) zwischen den einzelnen Konturierungsebenen beträgt minimal 1 Grad, kann vom Untersucher in 1-Grad-Schritten frei gewählt und auch während der Objektbearbeitung beliebig oft geändert werden. Da die „Schnittführung“ des „elektronischen Skalpells“ nicht nur am 3D-Oberflächenmodell, sondern auch im multiplanaren Schnittbildmodus (→ 2.3.3.4) in allen Ebenen kontrolliert werden kann, ist die Gefahr von untersucherbedingten Artefakten bei sorgfältiger „Präparation“ auch im Fall

objektnaher Sichtbehinderungen gering.

Die Oberflächenberechnungen der vorliegenden Untersuchung wurden nach dem oben beschriebenen hochselektiven 3D-Cut-Verfahren einer systematischen Sichtoptimierung unterzogen, was eine vollständige Oberflächendarstellung sämtlicher untersuchter Embryonen bzw. Feten in hoher Bildqualität ermöglichte. Die *Abbildungen 2-16 a* und *b* zeigen die Effizienz dieser Methode.

2.3.3.6.6 Modellberechnung

Nach Sichtoptimierung und Durchführung einer Qualitätskontrolle (→ 2.3.3.4) wurde ein vollständig um die Objekthochachse rotierbares, dreidimensionales Oberflächenmodell des gesamten Embryos oder Fetus berechnet. Folgende Schritte waren hierzu nötig:

2.3.3.6.6.1 Definition des Gesamtberechnungswinkels

Der Gesamtberechnungswinkel gibt den Winkelbereich an, in dem das berechnete Oberflächenmodell rotiert und betrachtet werden kann. Das VoluSon®-System erlaubt eine Abstufung dieses Winkels von 2 bis 360 Grad.

Um eine maximale Übersicht zu erhalten, wurden in der vorliegenden Untersuchung stets 360-Grad-Berechnungen durchgeführt, die eine vollständige Rotation des embryonalen bzw. fetalen Oberflächenmodells um die Hochachse erlauben.

2.3.3.6.6.2 Definition der Einzelbildwinkeldifferenz

Neben dem Gesamtberechnungswinkel muss die Winkeldifferenz zwischen den einzelnen Bildern in den Rotationssequenzen der Oberflächenmodelle definiert werden. Das VoluSon®-System sieht Differenzen von 1 sowie 3 und 5 Grad vor. Je niedriger die Winkeldifferenz gewählt wird, desto lückenloser und fließender ist die Objektdarstellung in den Rotationssequenzen.

Zur Erzielung einer optimalen Darstellungsqualität wurden daher sämtliche Rotationssequenzen dieser Arbeit mit der kleinstmöglichen Bildwinkeldifferenz von 1 Grad durchgeführt.

2.3.3.6.6.3 Durchführung des Berechnungsvorgangs

Nach Einstellung von Gesamtberechnungswinkel und Bildwinkeldifferenz wurde der Berechnungsvorgang für die Rotationssequenz des Oberflächenmodells

gestartet. Die Anzahl der berechneten Einzelbilder resultiert aus den beiden oben genannten Parametern. Auf Grund der Vorgabe einer kompletten Rotationsansicht ergaben sich in der vorliegenden Untersuchung folglich 360 Einzelbilder pro Oberflächenmodell.

Bei der Erstellung der Rotationssequenz werden die berechneten Einzelbilder des 3D-Oberflächenmodells sukzessive im Speicher des Computers abgelegt und anschließend in ein spezielles digitales Videodatenformat (AVI) überführt. Die Videodatensätze der 3D-Rotationssequenzen erreichten in der vorliegenden Arbeit Größenordnungen von maximal 23,1 MB.

Die Berechnungszeit ist abhängig von der Größe des zu berechnenden Volumens, der Anzahl der definierten Berechnungsschritte (s.o.) und der Rechengeschwindigkeit des verwendeten Computers. Mit der verwendeten Hardware konnten Berechnungszeiten von weniger als 0,3 Sek. pro Einzelbild erzielt werden. Für einen Datensatz mit 360 Einzelbildern ergaben sich somit Berechnungszeiten von maximal 2 Min..

2.3.3.7 Dokumentation

Da Berechnung und morphologische Analyse der embryonalen bzw. fetalen Oberflächenmodelle zeitlich getrennt erfolgen sollten, wurden die digitalen AVI-Videosequenzen auf der Magnetspeicherplatte des Bildverarbeitungsrechners abgelegt und bei Bedarf von dort wieder aufgerufen.

2.3.3.8 Auswertungen

2.3.3.8.1 Biometrische Beurteilung

Die Messung der Scheitel-Steiß-Länge (SSL) ist vor der 7. Woche p.m. angesichts der noch gestreckten und äußerlich kaum ausdifferenzierten embryonalen Gestalt nicht möglich und weist noch bis zur 9. Woche p.m. wegen des bis dahin nur unsicher determinierbaren kranialen Messpunkts (Scheitel) im Mittelhirnbereich methodische Probleme auf. Es ist daher anzunehmen, dass die sonographischen Referenzwerke vor der 7. Woche p.m. die größte Länge (GL) der Embryonen angeben, obwohl durchgängig der klinisch gebräuchliche Terminus SSL benutzt wird.

Zur Vermeidung methodischer Probleme und terminologischer Unklarheiten

verwendet die klassische embryologische Forschung häufig ausschließlich die embryonale GL als Messparameter. Nach *O’Rahilly u. Müller (1984)* ist diese definiert als größte Längenausdehnung des Embryonalkörpers unter Ausschluss der Gliedmaßen, wobei für die Krümmung des Körpers keine Korrekturen vorgenommen werden. Die Differenz zwischen GL und SSL ist in *Abb. 2-17a* dargestellt. Sie besteht jedoch nur bis zur 9. Woche p.m., da sich anschließend durch die Aufrichtung des Kopfes eine Übereinstimmung beider Parameter ergibt (*Abb. 2-17 b*).

Um terminologische Unterschiede zu der zitierten klassisch-embryologischen Literatur und eine Änderung der biometrischen Terminologie innerhalb des Beobachtungszeitraumes zu vermeiden, wurde im Rahmen dieser Untersuchung, abweichend von der klinischen Praxis, nicht die SSL sondern durchgängig die GL als biometrischer Parameter verwendet.

Die Messung der GL erfolgte im multiplanaren Schnittbildmodus (→ 2.3.3.4) anhand der gespeicherten Primärdatensätze gemäß der o.g. Definition von *O’Rahilly und Müller (1984)*. Die Überprüfung des normgerechten Wachstums (GL im 90%-Konfidenzintervall) erfolgte anhand einer Referenztafel nach Daten von *Rempen (1991b)*. Obwohl in dieser Tabelle durchgängig der klinisch gebräuchliche Terminus SSL benutzt wird, ist davon auszugehen, dass vor der 7. Woche p.m. die größte Länge (GL) der Embryonen angegeben wird (s.o.).

Bei der vergleichenden Analyse der biometrischen Parameter wurde berücksichtigt, dass embryonale und fetale Präparate durch Turgorverluste und Fixationsprozesse GL aufweisen, die zwischen 1 und 5 mm unter denen sonographisch gemessener vitaler Embryonen und Feten liegen (*Drumm u. O’Rahilly 1977*).

2.3.3.8.2 Morphologische Bildanalysen

Die gespeicherten Oberflächenmodelle aller Embryonen und Feten wurden hinsichtlich ihrer Oberflächenmorphologie eingehend analysiert. Die Ergebnisse dieser Befundung wurden systematisch beschrieben, soweit möglich quantifiziert und mit den Ergebnissen der klassischen Humanembryologie sowie dem Stand der 3D-sonoembryologischen Forschung verglichen.

3 ERGEBNISSE

3.1 Vorbemerkungen

Die Abhandlung der Ergebnisse erfolgt in Form einer deskriptiven und bildlichen Darstellung der 3D-sonographisch nachgewiesenen embryonalen und fetalen Oberflächenstrukturen. Die bildliche Darstellung erfolgt exemplarisch anhand eines embryonalen bzw. fetalen Individuums. Um den Informationsgehalt der sonographischen 3D-Darstellungen optimal zu vermitteln, wurde in der digitalen Version dieser Arbeit jeder Abbildung eine Videosequenz hinterlegt, die eine vollständige Rotationsansicht (360-Grad-Drehung) des betreffenden embryonalen bzw. fetalen Oberflächenmodells enthält.

Obwohl nicht zum Studienziel im engeren Sinne gehörig, wurden zur Abrundung der Thematik auch die zyklusabhängigen uterinen und ovariellen Befunde der ersten drei Zykluswochen erfasst und dokumentiert. Da die Studienteilnehmerinnen auf Grund ihrer hormonellen Sterilitätsbehandlung keinen regulären Zyklus sowie eine unphysiologische ovarielle Morphologie aufwiesen, wurden die Befunde in diesem Zeitraum an fünf gesunden, nicht schwangeren Frauen mit normalem Zyklus erhoben.

3.2 Darstellung der Bildergebnisse

3.2.1 Erste Woche p.m.

Am Ende der 1. Woche p.m. war ein Endometrium von 4 bis 6 mm Höhe und überwiegend mäßiger Echogenität (wenig oberhalb der Myometriumdichte) darstellbar. Zwischen den Endometriumanteilen von Vorder- und Hinterwand war partiell eine echogene Linie (Mittellecho) nachweisbar (*Abb. 3-1a*). Weiterhin wurden mehrere Follikel als echoleere rundliche Areale von 3 bis 6 mm Durchmesser dargestellt (*Abb. 3-1b*).

3.2.2 Zweite Woche p.m.

Gegen Ende der 2. Woche p.m. war ein aufgelockertes, echoarmes Endometrium von 11 bis 13 mm Höhe mit stark echogenem Randsaum und durchgehendem Mittellecho darstellbar (*Abb. 3-2a*). Der sprungreife Follikel war als echoleere rundliche Struktur von 20 bis 24 mm Durchmesser mit einer schmalen, echoarmen perifollikulären Zone nachweisbar. Die echodichte Follikelwand wies

stellenweise leichte Einkerbungen auf und wandständig konnte der Cumulus oophorus-Komplex als rundliches, echoreiches Areal von 3 mm Durchmesser dargestellt werden (*Abb. 3-2b*).

3.2.3 Dritte Woche p.m.

Zum Ende der 3. Woche p.m. stellte sich ein homogen-echodichtes Endometrium von 13 bis 15 mm Höhe dar. Ein Mittelecho war nunmehr nicht mehr nachweisbar (*Abb. 3-3a*). Das Corpus luteum war als echoarme, zystische Struktur von 9 bis 11 mm Durchmesser mit echoreichem, auf der Innenseite leicht unregelmäßig begrenztem Randsaum erkennbar (*Abb. 3-3b*).

3.2.4 Vierte Woche p.m.

Mit Ende der 4. Woche p.m. wurde vereinzelt (2/5) als erste Struktur der eigentlichen Schwangerschaftsanlage die Chorionhöhle als in die Dezidua eingebettete, echoleere, sphärische Höhle von 1 bis 2 mm Durchmesser mit einem echogenen Randsaum (Chorion frondosum) darstellbar (*Abb. 3-4*).

3.2.5 Fünfte Woche p.m.

Am Ende der 5. Woche p.m. war in allen Fällen eine Chorionhöhle von 3,4 bis 4,9 mm (Mittelwert: 4,1 mm) Durchmesser mit sekundärem Dottersack darstellbar (*Abb. 3-5*). Die Embryonalplatte war im 3D-Schnittbildmodus teils (3/5) schon als echogene Struktur von 1 bis 2 mm Länge am Dottersack sichtbar, eine sichere 3D-Oberflächendarstellung gelang jedoch nicht.

3.2.6 Sechste Woche p.m.

Gegen Ende der 6. Woche p.m. waren die Embryonalplatten in allen Fällen nachweisbar. Die GL der Embryonen betrug 3,4 bis 4,1 mm (Mittelwert: 3,8 mm). In der Oberflächenrekonstruktion wiesen die Embryonen eine leicht gekrümmte, flach-zyklindrische Körperform auf (*Abb. 3-6*). Eine Unterscheidung von kranialem und kaudalem Pol war nicht möglich, da Details der embryonalen Oberflächenmorphologie noch nicht dargestellt werden konnten.

3.2.7 Siebte Woche p.m.

Zum Ende der 7. Woche p.m. (*Abb. 3-7*) betrug die GL der Embryonen 8,9 bis 10,4 mm (Mittelwert: 9,5 mm). Der Körper wies eine starke C-förmige Krümmung auf und die Oberflächenstruktur der Embryonen war erstmals in

groben Zügen erkennbar. Kranialer und kaudaler Pol waren in allen Fällen durch die Größendominanz und die rundliche Form des Kopfes zu unterscheiden.

Im Bereich des **Kopfes** war das Rautenhirn als durchscheinende echoarme Struktur nachzuweisen. Auch Vorderhirn und Mittelhirn waren durch Vorwölbungen äußerlich angedeutet erkennbar.

Gegenüber der Vorwoche wies der **Rumpf** eine deutliche Breitenzunahme auf. Die Nabelschnur war teils (3/5) als kurzer, dicker Strang darstellbar. Herzwulst und Cauda ließen sich nur vereinzelt (1/5) angedeutet nachweisen.

Die Identifizierung der oberen Extremitätenansätze gelang lediglich andeutungsweise (1/5) im 3D-Schnittbildmodus, während die unteren **Extremitäten** noch nicht dargestellt werden konnten. Ein Extremitätennachweis in der Oberflächendarstellung gelang in keinem Fall.

3.2.8 Achte Woche p.m.

Mit Ende der 8. Woche p.m. (*Abb. 3-8*) betrug die GL der Embryonen 16,0 bis 18,0 mm (Mittelwert: 17,2 mm). Es war eine beginnende Streckung der Embryonen bei noch deutlicher Kopfbeugung darstellbar. Der kaudale Pol trat im Vergleich zur Vorwoche deutlicher hervor.

Der **Kopf** erschien breiter, im Vergleich zur Rumpflänge dominierender und stand, den Herzwulst überragend, in starker Beugehaltung fast senkrecht zur Rumpfachse. Das Rautenhirn war deutlich als großes, echoarm-transparentes Areal darstellbar. Auch die Positionen von Vorderhirn und Mittelhirn waren weiterhin durch äußerliche Prominenzen erkennbar.

Am **Rumpf** war eine leichte Achsenstreckung zu beobachten. Herz-Leberwulst und Cauda waren teils (3/5) angedeutet nachweisbar. Die jetzt bei allen Embryonen darstellbare Nabelschnur war noch strangartig, wies jedoch deutliches Längenwachstum auf.

Die Ansätze der oberen und unteren **Extremitäten** waren im 3D-Schnittbildmodus teils (3/5) als Knospen lateral am Rumpf darstellbar. In der Oberflächenberechnung gelang die Darstellung jedoch nur andeutungsweise.

3.2.9 Neunte Woche p.m.

Am Ende der 9. Woche p.m. (*Abb. 3-9*) betrug die GL der Embryonen 21,3 bis

25,3 (Mittelwert: 23,1 mm).

Durch die beginnende Aufrichtung des **Kopfes** war der Scheitel jetzt über dem Mittelhirn darstellbar. Dorsal war das Dach des Rautenhirns weiterhin äußerlich sichtbar. Obwohl die Kopfaufrichtung eine bessere Beurteilung des Gesichts ermöglichte, waren Details der Kopf- und Gesichtsanatomie noch nicht sicher darstellbar.

Der **Rumpf** wies neben einer weiteren Achsenstreckung, deutlichem Längenwachstum und einer Umfangszunahme eine im Vergleich zu früheren Wochen mehr kubische Form auf. Rücken und Hinterkopf wurden durch eine angedeutete Flexur im Zervikalbereich voneinander abgrenzbar. Auch lumbal zeigte sich eine leichte Flexur. Die Nabelschnur wies bei weiterem Längenwachstum noch immer einen relativ hohen Durchmesser auf. Bei einem Teil der Embryonen (3/5) zeigte sich erstmalig eine leichte Verdickung im Bereich des Nabelschnuransatzes. Der Herz-Leberwulst war jetzt bei allen Embryonen darstellbar, während eine Cauda in keinem Fall mehr nachgewiesen werden konnte.

Obere und untere **Extremitäten** waren nun ohne Ausnahme deutlich in ventraler Ausrichtung darzustellen. Die oberen Extremitäten überragten den Herz-Leberwulst. Ellbogen- und Kniegelenkregionen waren teils (3/5) andeutungsweise darstellbar, wiesen aber noch keine wesentliche Beugung auf, sodass die distalen Extremitätenenden einen deutlichen Abstand zur kontralateralen Seite zeigten. Auch Hand- und Fußplatten waren bei einem Teil der Embryonen (3/5) angedeutet nachweisbar.

3.2.10 Zehnte Woche p.m.

Gegen Ende der 10. Woche p.m. (*Abb. 3-10*) betrug die GL der Embryonen 29,9 bis 36,3 mm (Mittelwert: 32,6 mm).

Der jetzt rundlicher geformte **Kopf** konnte als weiterhin dominierendes Körperteil in nahezu aufrechter Position dargestellt werden. Die Darstellung einer angedeuteten Halsregion ermöglichte nun eine klare Abgrenzung von Kopf und Rumpf. Details der kraniofazialen Anatomie (Augen, Nase, Mund, Kinn und Ohrmuscheln) waren bei wenigen Embryonen (2/5) im Ansatz erkennbar.

Der **Rumpf** hatte sich weiter verlängert und zeigte jetzt eine mehr ellipsoide Form. Die Nabelschnur wies bei weiterer Verlängerung eine Abnahme des Querschnitts auf. Die Verdickung des Nabelschnuransatzes war nun bei allen Embryonen deutlich darstellbar. Herz-Leberwulst und Cauda waren nicht mehr darstellbar. Strukturen der äußeren Genitalien waren noch nicht erkennbar.

Bei allen Embryonen war jetzt eine weitere Verlängerung der **Extremitäten** mit einer Annäherung der distalen Anteile bei deutlicher Flexion in Ellbogen- und Kniegelenken festzustellen. Teilweise war zudem auch eine Berührung oder Überkreuzung von Händen und Füßen in der Mittellinie darstellbar. Schulter, Ellbogen und Handgelenke sowie Hüfte, Knie und Fußgelenke sowie Hände und Füße waren in allen Fällen erkennbar. Die Hände fanden sich meist in einer Pronationsstellung in Gesichtshöhe, die Füße noch in Supinationsstellung bei beginnender Dorsalflexion. Finger und Zehen waren noch nicht sicher nachweisbar.

3.2.11 Elfte Woche p.m.

Zum Ende der 11. Woche p.m. (*Abb. 3-11*) betrug die GL der Feten 42,0 bis 49,8 (Mittelwert: 44,5 mm).

Die Größendominanz des **Kopfes** nahm ab und die Halsregion prägte sich weiter aus. Kraniofaziale Detailstrukturen (Augen, Nase, Mund, Kinn und Ohren) waren teils (3/5) in den Grundzügen schon darstellbar.

Am **Rumpf** war eine relative Wachstumszunahme festzustellen. Die „physiologische Omphalocele“ nahm merklich an Größe ab, war jedoch zu diesem Zeitpunkt teils (3/5) noch nachweisbar. Detailstrukturen der Nabelschnur (Windungen und Gefäßprofil) wurden sichtbar. Äußere Genitalien waren noch nicht sicher nachweisbar.

Die oberen **Extremitäten** gewannen an relativer Länge, während die Beine noch immer relativ kurz erschienen. Ober- und Unterarme bzw. -schenkel sowie Hände und Füße konnten deutlich unterschieden werden. Die Hände befanden sich weiterhin überwiegend in einer Pronationsstellung häufig in Gesichtshöhe, die Füße in zunehmender Dorsalflexion bei abnehmender Supination. Die Darstellung von Fingern und Zehen gelang nur bei einzelnen Feten (1/5).

3.2.12 Zwölfte Woche p.m.

Mit Ende der 12. Woche p.m. (*Abb. 3-12*) betrug die GL der Feten 49,5 bis 63,4 mm (Mittelwert: 56,8 mm).

Der **Kopf** zeigte bei weiterer Abnahme des relativen Wachstums eine prominente Stirn, ein breites Gesicht mit weitem Augenabstand, ein spitzes Kinn sowie ein eher flaches Hinterhaupt und war durch eine weitgehend ausdifferenzierte Halsregion vollständig vom Oberkörper abgegliedert. Die kraniofazialen Details (Augen, Nase, Mund, Kinn und Ohren) waren in der Mehrzahl der Fälle (4/5) eindeutig nachweisbar. Im Bereich der Ossa frontalia und parietalia sowie des Os occipitale waren die Ossifikationszonen angedeutet erkennbar (*Abb. 3-13*).

Der **Rumpf** wies eine weitere Streckung und Zunahme des relativen Wachstums auf. Die „physiologische Omphalocele“ war am Ende der 12. Woche p.m. bei keinem der untersuchten Feten mehr nachweisbar. Die Nabelschnur war deutlich als schlanker Gefäßstrang darstellbar. Äußere Genitalien im Sinne eines Phallus waren vereinzelt (2/5) angedeutet darstellbar, wobei eine sichere Geschlechtsdifferenzierung nicht möglich war (*Abb. 3-14*).

Auch an den **Extremitäten** wurden jetzt bei wenigen Feten (2/5) anatomische Detailstrukturen wie Finger und Zehen sichtbar (*Abb. 3-15* und *3-16*). Die Hände befanden sich weiterhin meist in Pronationstellung etwa in Gesichtshöhe, an den Füßen war bei weiter abnehmender Supination eine deutliche Dorsalflexion zu beobachten (*Abb. 3-12*). Die relative Länge der oberen Extremitäten erschien annähernd erreicht, während die unteren Extremitäten weiterhin noch relativ kurz wirkten.

3.2.13 Synopse der Ergebnisse

Die Ergebnisse sind in *Tab. 3-1* und *Abb. 3-17* synoptisch zusammengefasst:

Tabelle 3-1

Nachweis embryonaler/fetaler Strukturen in der transvaginalsonographischen 3D-Oberflächendarstellung in Abhängigkeit vom jeweiligen Gestationsalter

Woche p.m.	5.	6.	7.	8.	9.	10.	11.	12.
Chorionhöhle	5/5	d	d	d	d	d	d	d
Dottersack	5/5	d	d	d	d	d	d	d
Embryo	3/5s	5/5	d	d	d	d	d	d
Embryonalpole	n	n	5/5	d	d	d	d	d
Herz-Leberwulst	n	n	1/5	3/5	5/5	n	n	n
Nabelschnur	n	n	3/5	5/5	d	d	d	d
Cauda	n	n	1/5	3/5	n	n	n	n
Obere Extremität	n	n	1/5s	3/5s	5/5	d	d	d
Untere Extremität	n	n	n	3/5s	5/5	d	d	d
Hände	n	n	n	n	3/5	5/5	d	d
Füße	n	n	n	n	3/5	5/5	d	d
Ellbogen	n	n	n	n	3/5	5/5	d	d
Knieregion	n	n	n	n	3/5	5/5	d	d
Omphalocele	n	n	n	n	3/5	5/5	3/5	n
Extremitätenflexion	n	n	n	n	n	5/5	d	d
Gesichtsstrukturen	n	n	n	n	n	2/5	3/5	4/5
Finger	n	n	n	n	n	n	1/5	2/5
Zehen	n	n	n	n	n	n	1/5	2/5
Phallus	n	n	n	n	n	n	n	2/5

n = nicht oder nicht sicher darstellbar

d = regelmäßig darstellbar, daher nicht mehr quantifiziert

s = Darstellung ausschließlich im multiplanaren Schnittbildmodus

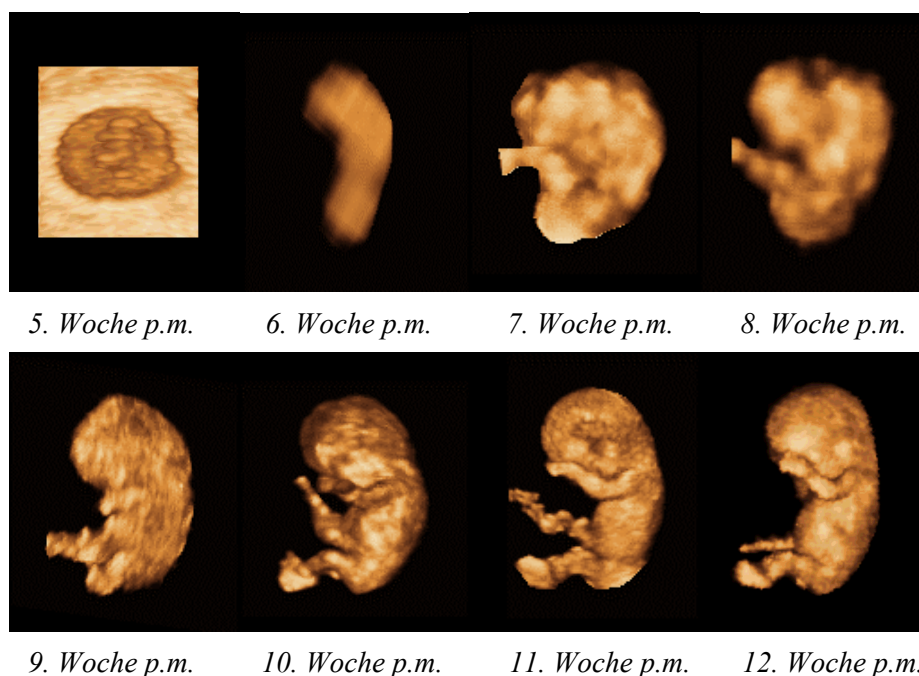


Abb. 3-17

Synoptisch-chronologische Darstellung der 3D-transvaginalsonographisch dargestellten embryonalen bzw. frühen fetalen Morphogenese am Beispiel des Embryos / Fetus Nr. 3

4 DISKUSSION

4.1 Kritische Studienbetrachtung

Vor Diskussion der Bildergebnisse soll zunächst eine kritische Würdigung der vorliegenden Arbeit hinsichtlich Studiendesign, Kollektiv und Methodik erfolgen.

4.1.1 Design

4.1.1.1 Beobachtungsschema

Das Entwicklungsschema menschlicher Embryonen zeigt eine hohe Uniformität. Der morphologische Entwicklungsstand ist dabei in erster Linie längenkorreliert, d.h. Embryonen gleicher GL weisen weitgehend den gleichen Entwicklungsstand auf. Dies bedeutet aber auch, dass Embryonen gleichen Gestationsalters bei unterschiedlichen GL durchaus interindividuelle Unterschiede im Niveau ihrer Entwicklung (Parallelverschiebung der Entwicklungskurven) aufweisen können (*Blaas 1999*).

Das longitudinale Konzept der vorliegenden Untersuchung ermöglichte die Beobachtung der Entwicklung einzelner embryonaler Individuen im zeitlichen Verlauf und vermeidet somit unwägbar Einflüsse potenzieller interindividueller Entwicklungsunterschiede auf die serielle bildliche Darstellung der embryonalen und frühfetalen Entwicklung.

Nachteilig war ein erschwertes Terminmanagement durch enge „Zeitfenster“ für die Untersuchungstermine und eine im Vergleich zu Querschnittsstudien höhere Belastung der Probandinnen durch den seriellen Untersuchungscharakter mit einem vergleichsweise deutlich höheren Risiko für Terminausfälle und Studienabbrüche (→ 2.2.2.2).

4.1.1.2 Beobachtungszeitraum

Der Beobachtungszeitraum (Ende 4. Woche bis Ende 12. Woche p.m.) wurde nach technischen und entwicklungsmorphologischen Gesichtspunkten festgelegt. Folgende Gründe ließen eine Begrenzung in der vorliegenden Weise sinnvoll bzw. notwendig erscheinen:

4.1.1.2.1 Kriterien zur Definition der Untergrenze

1. Auf Grund der für das angewandte Ultraschallsystem geltenden Auflösungsgrenze (→ 4.1.3.3.2) und der Objektgrößen unterhalb

der 5. Woche p.m. ist eine sonographische Erfassung vor diesem Zeitpunkt nicht möglich.

2. Die Entwicklung der embryonalen Körperform ist abhängig vom Beginn der Organogenese in der 5. Woche p.c.. Auch bei besserem sonographischem Auflösungsvermögen ist ein Nachweis äußerer Gestaltmerkmale vor diesem Zeitpunkt daher nicht zu erwarten.

4.1.1.2.2 Kriterien zur Definition der Obergrenze

1. Die fetale Gestaltänderung vollzieht sich jenseits der 12. Woche p.m. wesentlich langsamer, da nach dem Ende der Embryonalzeit vorrangig Wachstums-, Differenzierungs- und Reifungsprozesse ablaufen.
2. Das fetale Längenwachstum sowie die transvaginalsonographisch erfassbaren maximalen Objektgrößen setzen jenseits der 12. Woche p.m. technische Grenzen für eine vollständige Darstellung der fetalen Körpergestalt.
3. Bedingt durch Größenwachstum und Aufrichtung des Uterus entfernt sich die ROI (Embryo bzw. Fetus) zunehmend aus dem optimalen Arbeitsbereich hochfrequenter Transvaginalsonden, sodass die Bildqualität jenseits der 12. Woche p.m. deutlich abnimmt (→ 2.3.3.1.3).
4. Die Verhältnisänderung von Fetalvolumen zu Fruchtwassermenge zu Ungunsten des Fruchtwassers bedingt eine zunehmend schlechtere Oberflächendiskriminierung (→ 2.3.3.6.3.4).
5. Durch eine zunehmende Bewegungsaktivität der Feten wird die Aufnahme artefaktfreier Datensätze jenseits des 1. Trimenons zunehmend erschwert.

4.1.1.3 Beobachtungsintervalle

Um die individuelle Belastung der Studienteilnehmerinnen im Rahmen des mehrwöchigen longitudinalen Beobachtungsprotokolls auf ein vertretbares Maß zu

beschränken, wurde die Untersuchungsfrequenz auf einen Termin pro Woche begrenzt. Die Festlegung der Untersuchungstermine auf das jeweilige Ende einer Entwicklungswoche mit einem Abweichungsintervall von ± 1 Tag gewährleistete dabei eine gute Vergleichbarkeit der Ergebnisse.

Eine lückenlose Erfassung aller embryonalen Entwicklungsstadien nach der Carnegie-Klassifikation war unter den o.g. Bedingungen nicht möglich. Dies war im Hinblick auf das Studienziel im Sinne einer Methodenevaluation jedoch auch nicht notwendig und wurde daher nicht angestrebt.

4.1.1.4 Untersucheranzahl

Durch Beschränkung auf lediglich einen Untersucher konnten interindividuelle Einflüsse auf die sonographische Volumendatenerfassung, die Berechnung der Oberflächendarstellungen sowie die quantitative und qualitative morphologische Auswertung der Bilddaten ausgeschlossen werden, was die Ergebnisqualität im Vergleich zu Studien mit mehreren Untersuchern homogener macht.

4.1.2 Kollektive

4.1.2.1 Studienkollektiv

4.1.2.1.1 Anzahl der Patientinnen

Auf Grund des hohen Aufwandes für die teilnehmenden Schwangeren und der nachvollziehbaren Vorbehalte gegenüber seriellen transvaginalen Untersuchungen ist die Rekrutierung eines größeren Kollektivs für eine Longitudinalstudie problematisch. Zudem muss aus den o.g. Gründen mit hohen Ausfallraten gerechnet werden.

Aus bereits beschriebenen Gründen (\rightarrow 4.1.1.1) sollte dennoch nicht auf ein longitudinales Studienkonzept verzichtet werden. Die vorliegende Untersuchung wurde daher bewusst als Pilotstudie an einem kleinen Kollektiv hochmotivierter Schwangerer durchgeführt. Auf Grund der hieraus resultierenden geringen Fallzahl konnte die Analyse der 3D-sonographisch darstellbaren Entwicklungsschritte lediglich einen quantitativ-beschreibenden Charakter haben. Diese Einschränkung erschien im Rahmen des Studienziels einer präliminären Methodenevaluation jedoch akzeptabel.

4.1.2.1.2 Auswahl der Patientinnen

Durch Untersuchung datierter Embryonen mit bekanntem Konzeptionstermin nach IVF wurden Unsicherheiten hinsichtlich des Gestationsalters, wie sie bei der konventionellen rechnerischen Ermittlung durch Zyklusschwankungen und anamnestische Unklarheiten oder bei sonographischer Bestimmung durch Einflüsse individueller embryonaler Wachstumseigenschaften (→ 4.1.1.1) vorkommen können, vermieden. Störende Einflüsse auf die Interpretation der Bildergebnisse durch Fehleinschätzung des Gestationsalters konnten daher ausgeschlossen werden.

4.1.2.1.3 Nachverfolgung der Embryonen

Die Frage erhöhter Fehlbildungsraten nach IVF wird wissenschaftlich bisher kontrovers diskutiert. Während die Mehrzahl der Studien, darunter große multizentrische Untersuchungen basierend auf nationalen IVF-Registern, keine erhöhten Fehlbildungsraten nach IVF nachweisen konnten (*Rizk et al. 1991; Friedler et al. 1992; FIVNAT 1995; ASRM/SART 1999*), beschreiben einzelne Autoren ein erhöhtes Fehlbildungsrisiko nach IVF (*Bergh et al. 1999; Hansen et al. 2002*). Um Einflüsse primär unerkannter Entwicklungsanomalien auf die Ergebnisse der vorliegenden Untersuchung weitestgehend auszuschließen, wurde eine systematische Nachverfolgung der beobachteten Embryonen mit Erfassung aller pränataldiagnostischen Befunde sowie des neonatalen Status durchgeführt. Da im Rahmen dieser Nachverfolgung in keinem Fall Auffälligkeiten festgestellt wurden, kann mit hoher Wahrscheinlichkeit davon ausgegangen werden, dass es sich bei dem beobachteten Kollektiv in entwicklungsmorphologischer Hinsicht um ein „Normalkollektiv“ handelte.

4.1.2.2 Referenzkollektiv

Beim Vergleich der eigenen Ergebnisse mit den Bild- und Textdaten klassisch-embryologischer Referenzkollektive müssen die Genauigkeit der embryonalen Altersbestimmung, eventuelle postmortale Veränderungen der embryologischen Präparate sowie das unterschiedliche bildliche Auflösungsvermögen der verschiedenen Techniken als Gründe für Diskrepanzen zwischen sonographischen und klassisch-embryologischen Befunden berücksichtigt werden.

In den frühen Publikationen zur Carnegie-Sammlung (*Streeter 1920*) beruht die Altersfestlegung der Embryonen auf zyklusanamnestischen Angaben, sodass bei der zeitlichen Einordnung der Präparate die anamnestischen und methodischen Unsicherheiten der Altersermittlung nach letzter Regel zu berücksichtigen sind. Um die Genauigkeit der Altersbestimmung zu erhöhen, wurde in den späteren Arbeiten zur Stadieneinteilung (*Streeter 1942, 1945, 1948 u. 1951*) ein Vergleich mit datierten Embryonen des Rhesusaffen vorgenommen. Da jedoch die Wachstumskurven von Menschen und Primaten ab der 5. Entwicklungswoche voneinander abweichen, ist dieses Verfahren nach diesem Zeitpunkt zu ungenau für eine exakte Altersfestlegung, sodass für die höheren Stadien weiterhin eine anamnestische Altersermittlung mit den bekannten Unsicherheiten durchgeführt wurde (*Streeter 1951*). Die Überarbeitung der Carnegie-Klassifikation durch *O’Rahilly (1973)* geht jedoch bereits von den durch *Olivier u. Pineau (1962)* sowie *Jirásek (1971)* nach präzisierten Daten (Einbezug des Ovulationstermins) korrigierten Altersangaben zu den einzelnen Stadien aus. Nach Einführung der Ultraschalltechnik ermöglichte ein Längenvergleich der Carnegie-Embryonen mit Embryonen bekannten postovulatorischen Alters die Bestätigung der modifizierten Altersangaben (*Drumm u. O’Rahilly 1977*), sodass in der letzten Fassung der Carnegie-Klassifikation (*O’Rahilly u. Müller 1987*), die der vergleichenden Diskussion dieser Arbeit in erster Linie zu Grunde liegt, eine relativ genaue Altersbestimmung der Embryonen vorliegt.

Dennoch muss berücksichtigt werden, dass eventuelle Wachstumsanomalien der abortierten Embryonen, der Erhaltungsgrad post abortem, fixierte postmortale Haltungsänderungen sowie Fixationsartefakte der embryonalen Präparate den Vergleich der sonographischen Ergebnisse mit Bild- und Messdaten der klassischen Referenzkollektive beeinflussen kann. *Drumm u. O’Rahilly (1977)* wiesen nach, dass die an embryonalen und fetalen Abortpräparaten gemessenen Längen bis zu 5 mm unter den sonographisch in vivo gemessenen Längen liegen können. Daher ist mit hoher Wahrscheinlichkeit anzunehmen, dass die Längenangaben der klassischen Embryologie trotz präziser, standardisierter Messtechnik nicht exakt den vitalen Längen entsprechen.

Die Auflösungsgrenze der verwendeten 3D-sonographischen Methode liegt bei 1 mm (→ 4.1.3.3.2). Somit eignet sich die Methode auch zur Darstellung kleiner Strukturen. Verglichen mit dem Auflösungsvermögen der vergrößerungsoptischen Darstellungsverfahren in der klassischen embryologischen Forschung ist die sonographische Auflösung jedoch um ein Vielfaches geringer. Unter Beachtung der Dimensionen des Gesamtobjekts in den frühen Entwicklungsstadien wie auch kleiner Oberflächenstrukturen in den höheren Stadien muss daher auch dieser Sachverhalt beim Ergebnisvergleich berücksichtigt werden.

4.1.3 Methodik

4.1.3.1 Sicherheit

4.1.3.1.1 Hintergrund der Sicherheitsüberlegungen

Ultraschallwellen sind eine mechanische Energieform, die bei ihrer Ausbreitung im Gewebe physikalisch-chemische Primäreffekte verursachen kann. Diese Primärwirkungen können wiederum biologische Wirkungen wie Zell- und Gewebeschädigung sowie Terato- und Mutagenität zur Folge haben. Die Wahrscheinlichkeit des Auftretens dieser Effekte sowie deren Ausmaß hängt von den applizierten Schallintensitäten, den strukturellen, molekularen und biologischen Eigenschaften des schallexponierten Gewebes, sowie von den Expositionsbedingungen und von der Expositionszeit ab.

4.1.3.1.2 Risikoabschätzung für Ultraschalluntersuchungen

Die möglichen Primäreffekte des Ultraschalls sind hinsichtlich ihres Risikopotenzials im Rahmen diagnostischer Ultraschallanwendungen auf der Basis des derzeitigen Wissensstandes folgendermaßen zu bewerten:

4.1.3.1.2.1 Thermische Effekte

Durch Absorption von Schallenergie in Geweben hoher Dichte können im Rahmen von Ultraschalluntersuchungen thermische Effekte auftreten, die zu einer Schädigung von Zellen und Geweben (z.B. Veränderungen der Zellphysiologie und der DNA-Synthese bis hin zu Nekrosen) führen können. Als kritische Grenze für potenzielle Schädigungen durch Wärmewirkungen wird von der World Federation for Ultrasound in Medicine (WFUMB) eine Temperatur von mehr als 41° C über mehr als 5 Min. angegeben (*WFUMB 1998*). Da bildgebende

medizinische Ultraschallgeräte eine Begrenzung der Sendeleistung aufweisen →4.1.3.1.3), sind im B-Mode auch bei transvaginaler Schallapplikation keine gefährdenden Temperaturerhöhungen zu erwarten (*WFUMB 1998*).

4.1.3.1.2.2 Nicht-thermische Effekte

4.1.3.1.2.2.1 Kavitationseffekte

Während der Einwirkung von Ultraschallwellen auf biologische Gewebe können in der Unterdruckphase im Gewebe kleine Gasblasen (Kavitationen) entstehen. Diese können in der folgenden Überdruckphase wieder kollabieren, aber auch stabil bleiben, synchron zum Schallfeld oszillieren oder wachsen. Diese Vorgänge können zu mechanischen Schädigungen von Zellen und Geweben (z.B. Lyse der Zellwand oder Gewebeerstörung) und über Ionisierung und Radikalbildung zu chemischen Reaktionen mit DNS-Schäden führen. Die Angabe exakter Intensitätsgrenzwerte für das Auftreten von Kavitationen in vivo ist bisher nicht möglich (*WFUMB 1998*). Es ist jedoch anzunehmen, dass diese Grenzen über den akustischen Intensitäten diagnostischer Ultraschallgeräte liegen, sodass keine Kavitationswirkungen zu erwarten sind, sofern nicht Gas-Gewebe-Grenzflächen oder gashaltige Ultraschallkontrastmittel im Schallfeld liegen (*WFUMB 1998*).

4.1.3.1.2.2.2 Akustische Strahlungskräfte

Bei der Ausbreitung von Ultraschallwellen wirken akustische Strahlungskräfte auf das Ausbreitungsmedium, was zu Mikroströmungen führen kann. Neben Kräften, die in Richtung der Wellenausbreitung wirken, kommt es auch zu Scher- und Drehkräften. Auf Grund ihrer geringen Stärke (Millinewton-Bereich) ist eine Schädigung durch akustische Strahlungskräfte oder induzierte Mikroströmungen im Rahmen diagnostischer Ultraschallanwendungen im medizinischen Bereich jedoch unwahrscheinlich (*WFUMB 1998*).

4.1.3.1.3 Sicherheitsbewertung der vorliegenden Studie

Diagnostische Ultraschalluntersuchungen werden seit über 40 Jahren durchgeführt. Bisher haben sich dabei auch unter Einbezug der Anwendung in der Schwangerschaft keine gesicherten Hinweise auf Schädigungen durch biologische Effekte ergeben (*WFUMB 1998*). Diese Datenlage steht in Übereinstimmung mit dem bereits oben beschriebenen bisherigen Wissensstand über Interaktionen von

Ultraschallwellen mit biologischen Geweben sowie den Ergebnissen experimenteller und epidemiologischer Untersuchungen (*WFUMB 1998*).

Im Wissen um die potenziellen Wirkungen von Ultraschallwellen und insbesondere um die Sensitivität proliferierender und sich differenzierender Gewebe in der Embryonal- und Fetalperiode wurde die vorliegende Studie unter Beachtung international anerkannter Sicherheitsempfehlungen (*WFUMB 1998*) durchgeführt. Unter Berücksichtigung dieser Empfehlungen sind nach allen bisherigen Erkenntnissen auch bei transvaginaler Anwendung im B-Mode keine Schädigungen durch Ultraschalleinwirkungen zu erwarten (*WFUMB 1998*).

Neben dem hohen Sicherheitspotenzial bei Einhaltung der o.g. Empfehlungen sind folgende sicherheitsrelevante Aspekte zu berücksichtigen, die sich aus den spezifischen Bedingungen der vorliegenden Studie ergeben:

1. Die molekularen Eigenschaften der embryonalen Körpermasse vermindern die Wahrscheinlichkeit biologischer Effekte. Der embryonale Körper besteht zu etwa 93 % aus Wasser (*Jirásek et al. 1966*) und die Ossifikation beginnt erst in der 8. Woche p.m. (*O’Rahilly u. Müller 1987*). Da das Auftreten thermischer Effekte durch Schallenergie von der Präsenz dichter Gewebestrukturen (v.a. Knochen) abhängig ist, kann die Gefahr schädigender Temperaturerhöhungen durch Schallabsorption vor dem Ende des 1. Trimenons als gering angesehen werden (*Doody et al. 1999*).
2. Thermische Effekte können nicht nur durch Absorption von Ultraschallwellen, sondern auch durch lokale Fortleitung der Sondenbetriebstemperatur entstehen. Bei regelrechtem Gebrauch der verwendeten Sonde wird jedoch eine Umgebungstemperatur von 41° C nicht überschritten (*Kretztechnik 1998*). Wegen der Wärmeverteilung in den interponierten und umgebenden Gewebe- und Flüssigkeitskompartimenten ist zudem nicht damit zu rechnen, dass die Sondentemperatur in vollem Umfang auf einen Embryo oder frühen Fetus im Arbeitsbereich der Sonde fortgeleitet wird. Eine kritische Temperaturerhöhung der Embryonen bzw. Feten

durch Wärmeleitung war daher im Rahmen der vorliegenden Studie nicht zu erwarten.

3. Die Gefahr biologischer Effekte ist durch eine bei allen modernen Ultraschallsystemen übliche Leistungsbegrenzung nach den Statements des American Institute of Ultrasound in Medicine (AIUM) und den Richtlinien der in den USA für die Zulassung von Ultraschallgeräten zuständigen Food and Drug Administration (FDA) auf ein Minimum reduziert. Unter Bezug auf entsprechende experimentelle Befunde über Ultraschallbioeffekte konstatierte das AIUM, dass im Frequenzbereich von wenigen Megahertz unterhalb eines Grenzwerts von $100 \text{ mW cm}^2 \text{ I}_{\text{SPTA}}$ bei der in-vivo-Anwendung von unfokussiertem Ultraschall an Säugetiergeweben keine unabhängig bestätigten biologischen Effekte gefunden wurden (*AIUM 1988*). Den Statements des AIUM folgend hat die FDA in ihren Zulassungsrichtlinien die Ausgangsleistung unter Einbezug einer Sicherheitsmarge auf $94 \text{ mW cm}^2 \text{ I}_{\text{SPTA}}$ festgelegt (*FDA 1997*). Bei transvaginalen Untersuchungen ist die Distanz der Schallquelle zum Objekt jedoch meist geringer als beim transabdominalen Zugang, weshalb mit Ausgangsleistungen deutlich unterhalb der oben genannten Grenzen gearbeitet werden kann. Die maximale Sendeleistung des VoluSon[®] 530D-Systems beträgt im transvaginalen B-Bild-Modus daher nur $51 \text{ mW cm}^{-2} \text{ I}_{\text{SPTA}}$ und unterschreitet die o.g. Grenzwerte um 40 bis 50 %. Es kann jedoch davon ausgegangen werden, dass auch diese reduzierte Leistung lediglich eine potenziell verfügbare Maximalgröße ist, die bei transvaginalen Untersuchungen im B-Mode nur zu einem Teil ausgeschöpft wird und dass, wie von *Hussain et al. (1992)* beschrieben, in der Regel mit noch geringeren Ausgangsleistungen gearbeitet werden kann, was zu einer weiteren Risikoverminderung hinsichtlich biologischer Effekte führt.

4. Die spezifischen Charakteristika und Möglichkeiten der VoluSon[®]-Methode tragen zu einer Verminderung der Schallexposition bei, wodurch die Wahrscheinlichkeit des Auftretens schädigender biologischer Effekte zusätzlich reduziert wird. Während bei einer konventionellen 2D-Schnittbilduntersuchung jeder Raumpunkt des Untersuchungsgebiets auf Grund der typischen Schallkopfführung mehrfach von Schallimpulsen getroffen wird, wirkt bei einer Volumenerfassung während des kontinuierlichen, motorischen Schwenkvorgangs des Schallelements meist nur ein Impuls auf jeden Raumpunkt der untersuchten Region ein, was die Exposition des Gewebes auf ein Minimum begrenzt.
5. Da hinsichtlich Ultraschallwirkungen keine Kumulationseffekte bekannt sind (*Rott 1985*), ist auch die wiederholte Untersuchung der Schwangeren im Rahmen des longitudinalen Studienprotokolls nicht als Risikofaktor zu werten.

Zusammenfassend kann festgestellt werden, dass ein Auftreten schädigender biologischer Effekte im Rahmen der vorliegenden Untersuchung als sehr unwahrscheinlich gelten kann.

4.1.3.2 Objektgröße

Das verwendete 3D-Ultraschallsystem ist in der Lage, Objekte in der Größenordnung von 1 bis ca. 100 mm lageunabhängig transvaginalsonographisch zu erfassen und als dreidimensionale Oberflächenrekonstruktion darzustellen. Bei einer maximalen GL von 63 mm war eine Gesamtdarstellung auch der größten Embryonen somit möglich. Embryonen und embryonale Detailstrukturen unterhalb von 1 mm Größe konnten hingegen nicht dargestellt werden (→4.1.3.3.2).

4.1.3.3 Bildqualität

Die Bildqualität der 3D-Oberflächenberechnungen ist einerseits abhängig von Faktoren, die die Qualität der 3D-Rohdaten determinieren und andererseits von Parametern, die die Berechnung des Oberflächenmodells aus diesen Daten

beeinflussen können. Die Einflussgrößen der Bildqualität im Rahmen dieser Untersuchung werden nachfolgend genauer beschrieben:

4.1.3.3.1 Schallfenster

Bei kleinen „akustischen Fenstern“, wie sie bedingt durch den eingeschränkten Bewegungsspielraum bei der Anwendung von Endosonden vorliegen, kann es zu Problemen bei der Darstellung des Objekts in den gewünschten Schnittebenen kommen. Bei Anwendung 3D-sonographischer Verfahren spielt das „akustische Fenster“ nur eine untergeordnete Rolle, da das darzustellende Objekt unabhängig von der Einschallrichtung während der Volumendatenerfassung bei der Sichtung des 3D-Datensatzes virtuell in jede gewünschte Position gebracht werden kann.

Mit der angewandten 3D-Technik gelang daher auch bei ungünstiger Position der Embryonen bzw. Feten (bezogen auf die Sonde bei der Volumenerfassung) eine dreidimensionale Oberflächendarstellung in den gewünschten Ansichten. Dank relativ geringer Schallabschwächung bei noch geringer Objektgröße und nur ansatzweiser Verknöcherung wurden auch die schallkopfabgewandten Bereiche des embryonalen bzw. fetalen Körpers in ausreichender Qualität dargestellt.

4.1.3.3.2 Bildauflösung

In der vergleichenden Diskussion der Bildergebnisse ist stets die maximale Punktauflösung der angewandten Darstellungsverfahren zu berücksichtigen. Bei dem hier angewandten Ultraschallverfahren ist diese bei ca. 0,8 mm anzusetzen. Da die Größen der untersuchten Objekte bzw. Strukturen teils im Bereich dieser Auflösungsgrenze oder sogar deutlich darunter lagen, ist im Vergleich zu den vergrößerungsoptisch erzeugten Darstellungen der klassischen Embryologie daher von einer schlechteren Detailgenauigkeit auszugehen.

Die Genauigkeit einer sonographischen Oberflächendarstellung hängt ab vom Punktauflösungsvermögen des Ultraschallgeräts im 3D-Modus, von etwaigen Auflösungsmodifikationen bei der Datenspeicherung sowie von der Auflösung des Oberflächenberechnungsverfahrens. Die Oberfläche eines Objekts stellt sich 3D-sonographisch folglich nur so exakt dar, wie der ungünstigste der genannten Einflussfaktoren es zulässt. Für die verwendete VoluSon[®]-Methode wurde die Punktauflösung im Oberflächendarstellungsmodus wie folgt ermittelt:

4.1.3.3.2.1 Auflösung der 3D-Primärdatensätze

Aus einer axialen Sondaauflösung kleiner 0,6 mm, einer lateralen Auflösung sowie einer Schichtdicke kleiner 0,8 mm im Fokus sowie einem minimalen Schichtabstand kleiner 0,3 mm ergibt sich in den bei der Volumenerfassung erzeugten Primärdatensätzen eine theoretische Punktauflösung von mindestens 0,8 mm. Dieser theoretisch ermittelte Grenzbereich konnte vom Hersteller des Ultraschallsystems auch experimentell bestätigt werden. So konnten bei Phantomversuchen zystische Objekte von 1 mm Durchmesser in den erzeugten 3D-Datensätzen dargestellt werden. Auf Grund der oben genannten theoretischen Erwägungen und experimentellen Befunde kann in den 3D-Primärdatensätzen der vorliegenden Untersuchung von einer Punktauflösung von mindestens 1 mm ausgegangen werden.

4.1.3.3.2.2 Auflösung der 3D-Sekundärdatensätze

Die Auflösung der im Rahmen der kartesischen Speicherung (→ 2.3.3.5) erzeugten 3D-Sekundärdatensätze hängt ab vom Abbildungsmaßstab des Objekts in Bezug auf den 3D-Primärdatensatz sowie von der gewählten Größe der kartesischen Box, d.h. von der Anzahl der für die Speicherung verfügbaren Voxel. Bei maximaler Größe enthält die kartesische Box 256^3 Voxel. Bei einer Abbildung des Objekts im Maßstab 1:1 gegenüber dem Primärdatensatz erfasst die Box einen Volumenausschnitt von ca. 82 mm Kantenlänge. Theoretisch wäre demnach eine Auflösung möglich, die mit 0,32 mm pro Voxel über der Mindestauflösung der 3D-Primärdatensätze (→ 4.1.3.3.2.1) läge.

4.1.3.3.2.3 Auflösung der 3D-Oberflächenberechnungsfunktion

Das gleiche Prinzip gilt für den Oberflächenberechnungsmodus. Hier hängt die Auflösung vom Abbildungsmaßstab des betreffenden Objekts in Bezug auf den 3D-Primärdatensatz sowie von der gewählten Größe der Renderbox ab, d.h. von der Anzahl der für die Oberflächendarstellung verfügbaren Voxel. Bei maximaler Größe enthält die Renderbox 200^3 Voxel. Bei einer 1:1-Abbildung des Objekts gegenüber dem Primärdatensatz erfasst die Box einen Volumenausschnitt von 72 mm Kantenlänge. Demnach wäre theoretisch eine Auflösung möglich, die mit 0,36 mm pro Voxel ebenfalls noch eindeutig über der Mindestauflösung in den

3D-Primärdatensätzen (→ 4.1.3.3.2.1) läge.

4.1.3.3.2.4 Folgerungen für die vorliegende Untersuchung

In der vorliegenden Untersuchung wurden zur Speicherung der kartesischen Sekundärdatensätze stets maximal große Datenboxen verwendet. Darüber hinaus wurden weder bei den Speichervorgängen, noch bei der Berechnung der Oberflächenmodelle Verkleinerungen gegenüber den Abbildungsmaßstäben der Primärdatensätze vorgenommen, sodass in keinem der vorgenannten Prozesse ein Auflösungsdefizit gegenüber den Primärdatensätzen eingetreten sein kann. Als Punktauflösung der 3D-Oberflächenberechnungen ist daher die Mindestauflösung der 3D-Primärdatensätze (0,8 mm) anzusetzen.

Die Rotationssequenzen der Oberflächenmodelle bestehen aus einer Abfolge von 360 einzelnen Oberflächenberechnungen mit fortlaufend um 1 Winkelgrad geänderter Perspektive rund um das Objekt. Die Auflösungsqualität dieser Bildsequenzen ist folglich mit der Mindestpunktauflösung der einzelnen Oberflächenberechnungen (0,8 mm) identisch.

4.1.3.3.3 Bildartefakte

4.1.3.3.3.1 Akustische Artefakte

Prinzipiell können im Rahmen der 3D-Sonographie bei der seriellen Erstellung der zweidimensionalen Bildsegmente alle aus der konventionellen B-Bild-Sonographie bekannten akustischen Artefakte auftreten. Ihr Erscheinungsbild im 3D-Datensatz unterscheidet sich jedoch, besonders bei Oberflächenberechnungen, von dem im konventionellen B-Bild, was bei der Bildinterpretation berücksichtigt werden muss.

Soweit das Auftreten akustischer Artefakte bereits bei der Datenaufnahme oder der anschließenden Prüfung des Datensatzes offensichtlich war, wurde eine Artefaktreduktion oder -vermeidung im Rahmen einer Wiederholungsaufnahme angestrebt (→ 2.3.3.2).

Abgesehen von akustischen Artefakten existieren in der 3D-Sonographie folgende methodenspezifische Artefaktquellen:

4.1.3.3.3.2 Sondenartefakte

Bei 3D-Schallköpfen mit einer Rotationsmechanik für das Schallelement können

neben „Schnittstellenartefakten“ (mangelnde bildgeometrische Präzision an den Grenzflächen korrespondierender Datensatzsegmente) auch „Zentralartefakte“ (punktuelle Bildausfälle im Bereich der Rotationsachse des Schallelements) auftreten. Liegt das darzustellende Objekt in einem dieser Bereiche, wird die Bildqualität durch Sondenartefakte gemindert.

Durch Verwendung einer Sonde, bei der das Schallelement mittels einer Schwenkmechanik (→ 2.3.2.2.2) bewegt wird, konnten derartige Artefakte in der vorliegenden Untersuchung vermieden werden.

4.1.3.3.3 Bewegungsartefakte

Bewegungsartefakte in den einzelnen Schnittbildern des 3D-Datensatzes und den daraus berechneten Oberflächenmodellen kommen zustande, wenn während der Datenaufnahme Bewegungen von Objekt und/oder Schallkopf auftreten.

Bei ruhiger Schallkopfführung durch den Untersucher und guter Kooperation der Schwangeren waren bei ohnehin kurzen Aufnahmezeiten (teils unter 1 Sek.) im Endergebnis keine Qualitätsminderungen durch kindliche, mütterliche oder untersucherbedingte Bewegungsartefakte zu verzeichnen.

4.1.3.3.4 Konturierungsartefakte

Die automatische Oberflächenerkennung mittels eines Ray-Tracing-Algorithmus erlaubt bei hohen Grauwertdifferenzen zwischen Objekt und Umgebung (s.u.) eine standardisierte Berechnung der Oberflächenmodelle.

Im Gegensatz zu primär manuellen Oberflächenmarkierungsverfahren werden daher bei der in dieser Untersuchung angewandten VoluSon®-Methodik Einflüsse des Untersuchers auf die Konturierung der Objektoberfläche weitestgehend vermieden.

4.1.3.3.5 Schwellenwertartefakte

Das VoluSon®-System verfügt über eine Funktion zur grauwertabhängigen Grenzflächendiskriminierung zwischen dem darzustellenden Objekt und dessen Umgebung (→ 2.3.3.6.3.4). Die Empfindlichkeit dieser Schwellenwertfunktion muss vom Untersucher unter genauer Berücksichtigung der vorliegenden Grauwertdifferenzen so eingestellt werden, dass die Umgebung des Objekts möglichst vollständig virtuell eliminiert wird, ohne dass es zu Artefakten an der

Objektoberfläche kommt. Bei nur geringen Grauwertdifferenzen zwischen dem Objekt und seiner Umgebung ist die Erkennung des optimalen Schwellenwerts durch den Untersucher erschwert und es können Artefakte entstehen, wenn die Schwelle zu hoch oder zu niedrig eingestellt wird.

Zwischen embryonaler bzw. fetaler Körperoberfläche und dem umgebenden Fruchtwasser bestehen große Unterschiede im Schallreflexionsverhalten. Da Embryonen und frühe Feten weitgehend von Fruchtwasser umgeben sind, ist an deren Körperoberfläche überwiegend eine entsprechend hohe Grauwertdifferenz vorhanden. Die Voraussetzungen für eine exakte grauwertabhängige Erkennung der embryonalen bzw. fetalen Körperoberfläche durch den verwendeten Ray-Tracing-Algorithmus sind somit gut und die Gefahr von Schwellenwertartefakten entsprechend gering.

4.1.3.3.3.6 Überlagerungsartefakte

Auch wenn die Ausgangsbedingungen für eine automatische grauwertabhängige Abgrenzung der embryonalen bzw. fetalen Körperoberfläche durch den Ray-Tracing-Algorithmus im ersten Trimenon gut sind, so befinden sich bei der Berechnung einer 360-Grad-Oberflächenansicht zwangsläufig teils objektnahe überlagernde Strukturen in der Sichtachse. Eine Gesamtdarstellung des Objekts ist daher ohne den Einsatz effektiver Sichtoptimierungsverfahren nicht möglich.

In der vorliegenden Untersuchung wurden Primärdatensätze mit großflächigen objektnahen Sichtbehinderungen bereits bei der Qualitätsprüfung im Rahmen der Datenaufnahme von der Analyse ausgeschlossen und durch Datensätze besserer Sichtqualität ersetzt. Unter diesen Voraussetzungen konnte unter Einsatz des 3D-Cut-Verfahrens eine vollständige Rotationsansicht aller untersuchten Embryonen und Feten berechnet werden.

4.1.3.3.3.7 Bildbearbeitungsartefakte

Die Kontrolle der Schnittführung des „elektronischen Skalpells“ (→ 2.3.3.6.5.2) bei der hochselektiven Eliminierung von objektnahen Sichteinschränkungen in Oberflächendarstellungen kann je nach Sicherheitsanspruch und Lagebeziehung zwischen Objekt und Umgebungsstrukturen auf zweierlei Weise erfolgen.

Besteht zwischen einer sichtbehindernden Struktur und der embryonalen bzw.

fetalen Oberfläche eine Distanz, die eine klare Abgrenzung von Objektoberfläche und dessen Umgebung erlaubt, so kann die virtuelle optische Eliminierung dieser Sichteinschränkung direkt in der 3D-Oberflächendarstellung erfolgen, ohne dass Bildbearbeitungsartefakte zu erwarten sind.

Ist die sichere „Schnittführung“ in der Oberflächendarstellung durch einen geringen Abstand zwischen sichtbehindernder Struktur und embryonaler bzw. fetaler Körperoberfläche oder bei unübersichtlichen topographischen Beziehungen anderweitig erschwert, so kann alternativ zur direkten „Präparation“ in der Oberflächendarstellung in einem multiplanaren Schnittbildmodus (→ 2.3.3.4) gearbeitet werden, der es ermöglicht, die korrekte „Schnittführung“ des „elektronischen Skalpells“ simultan in drei Ebenen zu kontrollieren. Auf Grund dieser zuverlässigen visuellen Kontrollmöglichkeit sind Bildbearbeitungsartefakte im Rahmen des selektiven Sichtoptimierungsprozesses auch bei objektnahen Überlagerungen nicht zu erwarten.

4.2 Diskussion der Bildergebnisse

Während der Embryonalperiode entwickelt sich der menschliche Keim von einer undifferenzierten Zellmasse zu einem Individuum mit allen Merkmalen der menschlichen Gestalt. Dieser Vorgang soll in einem direkten Bildvergleich mit Referenzpräparaten der klassischen Embryologie sowie einem deskriptiven Ergebnisvergleich mit bereits publizierten sonoembryologischen 3D-Studien diskutiert werden.

International anerkannte Grundlage für die vergleichende Untersuchung der Embryonalentwicklung ist die von Streeter anhand der Carnegie-Sammlung erarbeitete Klassifikation der Embryonalentwicklung (*Streeter 1942, 1945, 1948 u. 1951*) in den überarbeiteten Fassungen von *O’Rahilly (1973)* sowie *O’Rahilly u. Müller (1987)*. Neben embryologischen Standardwerken (*Hinrichsen 1990; O’Rahilly u. Müller 1992; Moore u. Persaud 1996; Larsen 1997; Moore, Persaud u. Shiota 2000*) sind daher in erster Linie die Publikationen von *Nishimura et al. (1977)* sowie von *O’Rahilly u. Müller (1987)* Grundlage der vergleichenden Diskussion in klassisch-embryologischer Sicht. Als 3D-sonoembryologische Referenz wurden die Publikationen von *Blaas et al. (1998)*, *Bonilla-Musoles et al.*

(1998a) sowie Kurjak et al. (1999a) herangezogen.

Hinsichtlich Schematik und Umfang der Diskussion sowie eventueller Befunddiskrepanzen im Vergleich der eigenen Ergebnisse zur klassisch-embryologischen Literatur sind folgende Aspekte zu beachten:

1. Schema und Umfang der Diskussion

Die Carnegie-Klassifikation weist 23 Stadien auf, deren Einteilung auf biometrischen (GL) und morphologischen Kriterien (äußere Körperform und Stand der Organentwicklung) beruht. Da auf Grund des gewählten Studiendesigns nicht alle Carnegie-Stadien erfasst wurden und die Diskussion strukturell in Analogie zur Darstellung der Ergebnisse erfolgen sollte, wurde auf eine stadienbezogene Diskussion verzichtet. Unter Berücksichtigung der zu den Carnegie-Stadien vorliegenden Zeitangaben wurde die vergleichende Diskussion daher in Wochenintervalle gegliedert. Entsprechend dem sonographischen Untersuchungsraaster geben die vergleichsweise beschriebenen klassisch-embryologischen Befunde stets den Stand am Ende der jeweiligen Entwicklungswoche wieder. Die Beschreibung der embryonalen bzw. fetalen Entwicklung erfolgt dabei nur insoweit, als die betreffenden Strukturen für die vorliegende Untersuchung relevant sind.

Obwohl eine Darstellung embryonaler Strukturen vor der 5. Woche p.m. aus Auflösungsgründen nicht möglich war (→ 4.1.3.3.2) und eine Abhandlung der ersten vier Zykluswochen somit nicht zum Studienziel im engeren Sinne gehört, werden zur Abrundung der Gesamtthematik auch die uterinen und ovariellen Befunde dieses Zeitraumes diskutiert.

2. Befunddiskrepanzen zur klassischen Embryologie

Beim Vergleich der 3D-sonographischen Oberflächenmodelle mit den embryologischen Präparateabbildungen sind stets die Grenzen der sonographischen Auflösung im 3D-Oberflächenmodus zu

berücksichtigen (→ 4.1.3.3.2). Soweit keine anderen Gründe angeführt werden, sind daher bei Befunddiskrepanzen zwischen Präparat und Ultraschallbild sonographische Auflösungsprobleme als Ursache für die fehlende oder suboptimale sonographische Darstellbarkeit sehr kleiner Oberflächenstrukturen (unter 1 mm) anzusehen.

Weiterhin kommen interindividuelle Entwicklungsunterschiede zwischen Embryonen gleichen Gestationsalters (→ 4.1.1.1) sowie Ungenauigkeiten hinsichtlich der Ermittlung des Gestationsalters der embryologischen Präparate und postmortale Veränderungen präparierter Embryonen als Gründe für Diskrepanzen zwischen sonographischen und klassisch-embryologischen Befunden in Betracht (→ 4.1.2.2).

Im Literaturvergleich mit den 3D-sonographischen Referenzarbeiten sind zusätzlich folgende Faktoren zu berücksichtigen:

1. Beobachtungszeitraum

Die Arbeit von *Blaas et al. (1998)* lässt wegen des für diese Studie gewählten Beobachtungszeitraums einen Vergleich nur zwischen der 8. und 11. Woche p.m. zu, während die übrigen Untersuchungen (*Bonilla-Musoles et al. 1998a*, *Kurjak et al. 1999a*) einen zeitlich vollständigen Ergebnisvergleich erlauben.

2. Beschreibung der Entwicklungsmerkmale

In der Arbeit von *Blaas et al. (1998)* erfolgt die Beschreibung der embryonalen bzw. fetalen Entwicklungsmerkmale nicht in Bezug zum jeweiligen Gestationsalter, sondern zu den gemessenen Gesamtlängen, sodass eine zeitliche Einordnung nur indirekt anhand dieses Parameters erfolgen kann, was im Ergebnisvergleich eine zeitliche Unschärfe in der Größenordnung der GL-bezogenen Altersnormbereiche zur Folge hat.

Kurjak et al. (1999a) fassen in ihrer Publikation die Ergebnisse der 9. und 10. Woche p.m. sowie die der 11. und 12. Woche p.m. zusammen, sodass hinsichtlich dieser Arbeit die vergleichende Diskussion in den o.g. Zeitabschnitten eine größere Unschärfe aufweist als in den übrigen Beobachtungsabschnitten.

Blaas et al. (1998) sowie *Kurjak et al. (1999a)* beschreiben nicht alle sonographisch fassbaren Oberflächenmerkmale systematisch und treffen hinsichtlich der Darstellbarkeit der beschriebenen embryonalen bzw. fetalen Entwicklungsmerkmale überwiegend deskriptive oder semiquantitative Aussagen. Da die Studie von *Bonilla-Musoles et al. (1998a)* jedoch eine systematische und quantitative Beschreibung der gesamten sonographisch fassbaren embryonalen und frühen fetalen Oberflächenmorphologie enthält, ist eine vergleichende Diskussion aller untersuchten Parameter der vorliegenden Untersuchung zumindest auf Basis der letztgenannten Arbeit für jeden Zeitpunkt des Beobachtungszeitraums möglich.

3. Sicherung des Gestationsalters

Beim Ergebnisvergleich mit den Befunden von *Blaas et al. (1998)*, *Bonilla-Musoles et al. (1998a)* sowie *Kurjak et al. (1999a)* muss beachtet werden, dass keine dieser Arbeitsgruppen mit datierten Embryonen (exakt bekannter Konzeptionstermin, z.B. nach IVF) arbeitete und die zeitliche Einordnung der beschriebenen Entwicklungsmerkmale den Grenzen der zyklusanamnестischen oder der sonographischen Altersbestimmung unterworfen war. Weiterhin ist zu berücksichtigen, dass der Untersuchungszeitpunkt innerhalb einer Entwicklungswoche bei den o.g. Autoren nicht exakt definiert war, was zu zeitlichen Unschärfen in eben dieser Größenordnung führt. Unter Berücksichtigung dieser Sachverhalte wurden bei der Analyse der Merkmalsbeschreibungen zeitliche

Abweichungen von maximal einer Entwicklungswoche noch als Ergebnisübereinstimmung gewertet.

Ausgehend von den o.g. Prämissen erfolgt nun die in Wochenintervalle gegliederte Diskussion der Bildergebnisse:

4.2.1 Erste Woche p.m.

Im Laufe der 1. Zykluswoche beginnt noch während der Menstruationsphase die Follikelreifung und gegen Ende dieser Woche auch die Proliferationsphase des Endometriums.

Diese Vorgänge waren sonographisch erkennbar durch den Nachweis mehrerer kleiner Tertiärfollikel sowie durch Darstellung eines bei beginnender Proliferation noch niedrigen und bei noch geringem Ödem der Superfizialzellen nur mäßig echogenen Endometriums mit nur partieller Ausbildung eines hyperreflektiven Mittelechos als Ausdruck der Grenzfläche zwischen den Endometriumanteilen der Vorder- und Hinterwand.

4.2.2 Zweite Woche p.m.

In der 2. Woche p.m. findet die Fortsetzung der Proliferationsphase sowie der Follikelreifung mit Selektion des Leitfollikels und Ausbildung des Cumulus oophorus statt. Am Ende dieser Woche kommt es zur Ovulation.

Sonographisch waren diese Vorgänge nachweisbar durch Darstellung eines bei fortgeschrittener Proliferation inzwischen hoch aufgebauten und auf Grund des Superfizialzellödems echoarmen Endometriums mit stark echogenem Randsaum als Ausdruck der zentripetalen sekretorischen Umwandlung und durchgehendem hyperreflektivem Mittelecho sowie durch Nachweis des sprungreifen Follikels mit echoarmer perifollikulärer Zone als Zeichen des Thekazellödems, einer bei verändertem Echoverhalten jetzt echodichten, gekerbten Follikelwand und dem wandständigen Cumulus oophorus.

4.2.3 Dritte Woche p.m.

Nach der Ovulation wird die Oozyte in das Tubenlumen aufgenommen. Kommt es zur Befruchtung (in der Regel innerhalb von 24 Std.) so beginnt mit diesem Zeitpunkt am Anfang der 3. Woche p.m. die Embryonalperiode. In den nächsten acht Entwicklungswochen findet nach den Vorgängen der Präimplantations- und

Implantationsphase die Anlage und Gliederung der Organsysteme sowie die Ausbildung der äußeren Körperform statt.

In dieser Woche waren sonographisch ein maximal hoch aufgebautes, durch sekretorische Umwandlung jetzt homogen-echodichtes Endometrium sowie das Corpus luteum mit echoreichem, gefälteltem Randsaum als Ausdruck der Granulosazellausbildung darstellbar.

Die für diesen Zeitraum von der klassischen Embryologie beschriebenen Entwicklungsstadien von der Zygote über 2- bis 16-Zeller, Morula und Blastozyste bis zur bilaminären Keimscheibe laufen in mikroskopischen Größenordnungen weit unter 1 mm ab, sind sonographisch somit nicht erfassbar und daher auch nicht Gegenstand dieser Arbeit.

4.2.4 Vierte Woche p.m.

Am Ende der 4. Woche p.m. findet sich in das Endometrium eingebettet eine sphärische Chorionhöhle von 0,6 bis 4,5 mm mit umgebendem Primärzottensaum als Zeichen der beginnenden Entwicklung des Chorion frondosum (*Abb. 4-1a*).

Die zuvor genannten Strukturen konnten in der vorliegenden Untersuchung in wenigen Einzelfällen bereits gegen Ende der 4. Woche p.m. nachgewiesen werden (*Abb. 4-1b*). Diese Beobachtung deckt sich mit Ergebnissen von *Bonilla-Musoles et al. (1998a)*, die den sonographischen Nachweis der Chorionhöhle am Beginn der 5. Woche p.m. beschrieben.

Die Amnionhöhle und der primäre Dottersack sind zu diesem Zeitpunkt bereits ausgebildet. Als erste embryonale Struktur beginnt sich der sekundäre Dottersack zu entwickeln. Eine ovaläre Keimscheibe von 0,2 mm Länge mit beginnender axialer Differenzierung (Auftreten des Primitivstreifens) ist nachweisbar.

Die im letzten Absatz angegebenen Befunde (in *Abb. 4-1a* nicht sichtbar) liegen deutlich unterhalb der sonographischen Auflösungsgrenze und konnten daher weder in dieser Arbeit noch in den Untersuchungen von *Bonilla-Musoles et al. 1998a* sowie *Kurjak et al. 1999a* dargestellt werden.

4.2.5 Fünfte Woche p.m.

Gegen Ende der 5. Woche p.m. hat sich der Durchmesser der Chorionhöhle auf maximal 12 mm vergrößert. Auch der umgebende Zottensaum hat durch die

Entwicklung des Chorion frondosum erheblich zugenommen. Der sekundäre Dottersack ist bei weiterer Größenzunahme jetzt deutlich nachweisbar.

Die oben aufgeführten Veränderungen (in *Abb. 4-2a* nicht dargestellt) konnten in dieser Untersuchung (*Abb. 4-2b*) wie auch in den Arbeiten von *Bonilla-Musoles et al. (1998a)* sowie *Kurjak et al. (1999a)* nachvollzogen werden.

Zwischen Dottersack und Amnionhöhle findet sich gegen Ende dieser Entwicklungswoche eine piriforme Embryonalplatte mit dorsal leicht konvexer Oberfläche und leicht eleviertem rostralem und kaudalem Pol. Die ersten drei Somitenpaare, die Neuralrinne sowie eine deutliche Kopffalte sind nachweisbar. Die größte Länge (GL) des Embryos beträgt 1,5 bis 2,5 mm.

Die 3D-oberflächenmorphologische Darstellung derart kleiner embryonaler Strukturen (*Abb. 4-2a*) gelang in der vorliegenden Arbeit nicht sicher (*Abb. 4-2b*). Dieses Resultat steht ebenfalls in Übereinstimmung mit den Aussagen der beiden o.g. Autoren, die von der Darstellung einer Embryonalplatte im Schnittbildmodus am Ende der 5. Woche p.m. bei einem Teil der untersuchten Fälle berichten, während auch in diesen Studien eine sichere Oberflächenrekonstruktion zu diesem Zeitpunkt noch nicht möglich war. Neben der Berücksichtigung sonographischer Auflösungsgrenzen muss die Möglichkeit in Betracht gezogen werden, dass sich die Embryonalplatte einer eindeutigen Oberflächendarstellung u.U. lagebedingt entziehen kann, während im Schnittbildmodus eine Visualisierung auch unter schwierigen topographischen Bedingungen oft noch gelingt.

4.2.6 Sechste Woche p.m.

Zum Ende der 6. Woche p.m. hat sich der Embryo durch Faltungsprozesse weitgehend vom Dottersack abgehoben und weist durch Vorwölbung des kranialen Pols auf Grund des Hirnwachstums sowie dorsale Krümmung des Rumpfes eine C-förmige Gestalt auf. Durch einen weiteren Faltungsprozess hat sich die zuvor flache Keimscheibe in einen leicht zylindrischen Embryonalkörper verwandelt. Die GL beläuft sich inzwischen auf 3 bis 5 mm.

Der Vergleich zwischen dem embryologischen Präparat (*Abb. 4-3a*) und dem zeitlich entsprechenden sonographischen Oberflächenmodell (*Abb. 4-3b*) zeigt, dass die zuvor dargestellten Entwicklungsschritte in der vorliegenden

Untersuchung nachvollzogen werden konnten. Dieses Ergebnis steht in Übereinstimmung mit den Befunden von *Bonilla-Musoles et al. (1998a)* sowie *Kurjak et al. (1999a)*.

Das Kopfvolumen gleicht zum Ende dieser Entwicklungswoche dem des Herz-Leberwulstes, d.h. die Körperform wird von der Hirnentwicklung dominiert. Die Positionen von Vorderhirn, Mittelhirn und Rautenhirn sind angedeutet erkennbar. Die Linsen- und Nasenplakoden, alle Kiemenbögen sowie der primitive Mund sind zu differenzieren. Die Ohrgruben sind geschlossen und allenfalls noch angedeutet an der Oberfläche nachzuweisen. Der Embryo weist 30 oder mehr Somiten auf. Herzwulst mit linksatrialer und linksventrikulärer Prominenz, mesonephrische Vorwölbung und Cauda sind ansatzweise sichtbar. Ein kurzer Haftstiel (spätere Nabelschnur) hat sich ausgebildet. Das Neuralrohr sowie rostraler und kaudaler Neuroporus sind bereits geschlossen. Die Anlagen der oberen Extremitäten sind erstmals als terminal spitz zulaufende, flossenförmige Strukturen darstellbar, während die Anlagen der unteren Extremitäten lediglich angedeutet als flache, knospenförmige Erhebungen am Körper abzugrenzen sind (in *Abb. 4-3a* nicht zu erkennen).

In der Gegenüberstellung von Präparat (*Abb. 4-3a*) und Modell (*Abb. 4-3b*) wird deutlich, dass die im letzten Absatz genannten Strukturen in dieser Arbeit nicht dargestellt werden konnten. Eine Unterscheidung von kranialem und kaudalem Pol war somit nicht möglich. Diese Beobachtung deckt sich gleichermaßen mit den Aussagen der beiden o.g. Autoren.

4.2.7 Siebte Woche p.m.

Mit Ende der 7. Woche p.m. ist der Embryo vollkommen vom Dottersack abgefaltet. Im Vergleich zur Vorwoche sind die Veränderungen der Körperform in dieser Entwicklungswoche jedoch insgesamt wesentlich geringer. Neben dem Kopf beeinflussen jetzt zunehmend auch andere Strukturen (Kiemenbögen, Herz, Rumpf und Extremitäten) die äußere Gestalt. Die GL ist 7 bis 9 mm.

Der **Kopf** weist durch die fortschreitende Hirnentwicklung eine deutliche Größenzunahme auf und wirkt rundlich. Kranialer und kaudaler Embryonalpol sind somit jetzt voneinander zu unterscheiden. Wegen der wachstumsbedingten

Vorwölbung und starken Beugung liegt der Kopf dem Herzwulst an und die C-förmige Krümmung des Embryos prägt sich noch stärker aus. Die Positionen des Vorderhirns, des Mittelhirns und besonders des Rautenhirns sind besser erkennbar. Der **Rumpf** zeigt auf Grund des Wachstums von Spinalganglien und Muskelplatten eine deutliche Breitenzunahme. Herzwulst und Cauda sind deutlicher darzustellen. Der Haftstiel hat sich zu einer kurzen, strangartigen Nabelschnur entwickelt.

Die vergleichende Analyse von embryologischem Präparat (*Abb. 4-4a*) und sonographischem Modell (*Abb. 4-4b*) belegt, dass die oben angeführten Entwicklungsmerkmale in dieser Untersuchung bestätigt werden konnten. Dieses Resultat geht konform mit den Angaben von *Bonilla-Musoles et al. (1998a)* sowie *Kurjak et al. (1999a)*.

Die Augenanlagen sind mit Ende dieser Entwicklungswoche äußerlich nur angedeutet als flache Erhebungen nachweisbar (Linsenbläschen ausgebildet aber von Ektoderm überzogen). Die Innenohranlagen sind äußerlich nicht sichtbar (Ohrbläschen ausgebildet aber ebenfalls von Ektoderm überzogen). Durch Einsenkung der Nasenplakoden sind die Nasengruben entstanden. Mund- und Nasenhöhlen sind miteinander verbunden (in *Abb. 4-4a* nicht sichtbar). Zwischen 1. und 2. Kiemenbogen ist die 1. Kiemenfurche (Sinus cervicalis) abzugrenzen. Am seitlichen Rumpf ist der mesonephrische Wulst deutlicher nachweisbar. Alle vier Extremitätenanlagen sind inzwischen eindeutig zu erkennen, wobei der Entwicklungsvorsprung der oberen Extremitäten weiterhin evident ist. Die Anlagen der oberen Extremitäten zeigen neben Längenwachstum eine beginnende ventrale Ausrichtung (so genannte „Ventralisierung“). Durch eine beginnende regionäre Differenzierung in ein breiteres distales Segment, das zur Handplatte wird und ein schmaleres proximales Segment, das später Arm und Schultern bildet, weisen die oberen Extremitäten jetzt eine paddelähnliche Form auf. Die unteren Extremitätenanlagen sind bei zunehmendem Längenwachstum nun deutlich als terminal schmaler werdende, flossenförmige Strukturen sichtbar.

Die vergleichende Betrachtung von Präparat (*Abb. 4-4-a*) und Modell (*Abb. 4-4b*) macht erkennbar, dass die im letzten Absatz beschriebenen Detailbefunde in

der vorliegenden Arbeit im Oberflächenmodus nicht nachgewiesen werden konnten. Diese Feststellung entspricht ebenso den Beschreibungen der beiden o.g. Autoren.

4.2.8 Achte Woche p.m.

Am Ende der 8. Woche p.m. zeigt der Embryo, bedingt durch eine starke Flexion des Gehirns in der Halsregion (Nackenbeuge), eine starke Beugung des Kopfes. Kopf- und Rumpfachse stehen jetzt nahezu senkrecht zueinander. Der Embryo hat eine GL von 11 bis 14 mm.

Der **Kopf** erreicht durch die Hirnentwicklung das Maximum seiner relativen Länge (Verhältnis GL zu Kopflänge), weist eine deutliche Verbreiterung auf (laterale Vorwölbung des Vorderhirns) und wird zum dominierenden Körperteil. Durch seine Größe und prominente Lage überragt er deutlich den Herzwulst. Vorderhirn, Mittelhirn und Rautenhirn sind äußerlich klar abgrenzbar, wobei das Rautenhirn weiterhin dominiert. Der **Rumpf** zeigt eine leichte Achsenstreckung durch die beginnende Aufrichtung der Wirbelsäule. Der Herzwulst ist weiterhin deutlich darzustellen. Hinzugekommen ist die Leberprominenz. Die Nabelschnur ist noch immer strangartig, nimmt aber an Länge zu. Die Cauda hat sich verkürzt.

Der Vergleich zwischen embryologischem Präparat (*Abb. 4-5a*) und sonographischem Modell (*Abb. 4-5b*) beweist, dass die zuvor angegebenen Veränderungen auch in der vorliegenden Untersuchung beobachtet werden konnten. Dieses Ergebnis ist kongruent zu den Darstellungen aller vergleichbaren 3D-sonoembryologischen Arbeiten (*Blaas et al. 1998; Bonilla-Musoles et al. 1998a; Kurjak et al. 1999a*), nachfolgend als „Referenz“ bezeichnet.

Durch Ausbildung des retinalen Pigmentepithels wird am Ende dieser Entwicklungswoche die Augenanlage äußerlich erkennbar. Im Bereich des 1. und 2. Kiemenbogens sind die Ohrhöcker sichtbar. Sie begrenzen die 1. Kiemenfurche (Anlage des äußeren Gehörgangs). Der 3. Kiemenbogen ist auf der Oberfläche nicht mehr nachzuweisen. Bedingt durch die Entwicklung des ZNS ist eine Medialisierung der Nasenanlagen festzustellen, d.h. die zuvor weit lateral befindlichen Nasenwülste und -gruben nähern sich durch ventral-mediane Verlagerung einander an, sodass die Nasenöffnungen in den Lateralansichten

kaum noch bzw. nicht mehr sichtbar sind. Die nasofrontale Furche ist noch darstellbar, d.h. die medialen Nasenwülste sind noch getrennt (in *Abb. 4-5a* nicht sichtbar). Der Rumpf zeigt eine angedeutete lumbale Flexur (in *Abb. 4-5a* nicht sichtbar). Einzelne Somiten sind an der Körperoberfläche meist nur noch in der Lumbosakralregion zu beobachten (in *Abb. 4-5a* nicht sichtbar). Durch die beginnende Auslagerung des Mitteldarmes in das extraembryonale Coelom des Nabelschnuransatzes ist in diesem Bereich eine leichte Verdickung (Ansatz der „physiologischen Omphalocele“) zu erkennen. Die Extremitätenanlagen weisen weiteres Längenwachstum auf und differenzieren sich stärker aus, wobei der Entwicklungsvorsprung der oberen Extremitäten bestehen bleibt. Die oberen Extremitäten zeigen eine zunehmende „Ventralisierung“ und es sind an ihnen drei Proliferationszentren (Oberarm-, Unterarm- und Handregion) unterscheidbar. Die Handplatte hat sich in Karpus und Fingerplatte differenziert, wobei die Fingerplatte angedeutete Fingerstrahlen in Form leichter radiärer Wülste, jedoch noch keine randständigen Einkerbungen als Zeichen einer beginnenden Fingertrennung aufweist. Auch an der Beinanlage sind drei Proliferationszentren (Oberschenkel-, Unterschenkel- und Fußregion) voneinander zu differenzieren. Durch Verbreiterung der terminalen Anteile weisen jetzt auch die unteren Extremitäten eine paddelähnliche Form auf und die Fußplatte wird abgrenzbar.

In der Gegenüberstellung von Präparat (*Abb. 4-5a*) und Modell (*Abb. 4-5b*) wird ersichtlich, dass die im letzten Absatz beschriebenen Detailbefunde der Oberflächenmorphologie (z.B. Hand- und Fußplatten oder Fingerstrahlen) in dieser Arbeit sonographisch nicht visualisiert werden konnten. Auch dieses Resultat steht in Übereinstimmung mit den Befunden der o.g. Referenzarbeiten. Eine grobmorphologische Darstellung komplexerer Oberflächenmerkmale (z.B. ganzer Extremitäten) war sowohl in der vorliegenden Untersuchung wie auch in den o.g. 3D-Referenzarbeiten im Schnittbildmodus teilweise möglich, während eine eindeutige Darstellung im Oberflächenmodus ebenfalls nicht gelang. Neben sonographischen Auflösungsgrenzen, die in den drei Ebenen des Datensatzes durchaus geringe Unterschiede aufweisen können (→ 4.1.3.3.2), ist in diesem Zusammenhang zu beachten, dass sich Oberflächendetails unterhalb bestimmter

Größenordnungen einer 3D-Oberflächendarstellung entziehen können, während im 3D-Schnittbildmodus bei subtiler Suche eine Darstellung gelingen kann, da hier die projektionsabhängigen Probleme der perspektivischen Darstellung kleiner Oberflächenstrukturen nicht existieren.

4.2.9 Neunte Woche p.m.

Gegen Ende der 9. Woche p.m. kommt es durch eine Haltungsänderung des Kopfes sowie durch Wachstum und weitere Streckung des Rumpfes zu einer deutlichen Längenzunahme des Embryos. Die GL ist 17 bis 20 mm.

Am **Kopf** ist eine beginnende Aufrichtung nachzuweisen (Winkel zwischen Kopf- und Rumpfachse jetzt über 90 Grad). Der Scheitel befindet sich jetzt über dem Mittelhirn. Dorsal davon ist das Dach des Rautenhirns weiterhin äußerlich sichtbar. Der **Rumpf** weist eine weitere Achsenstreckung (Aufrichtung der Wirbelsäule) und deutliches Längenwachstum auf. Bei weiterer Umfangszunahme kommt es zur Ausprägung einer mehr kubischen Form. Dorsal manifestieren sich im zervikalen und lumbalen Bereich angedeutete Flexuren. Rückenpartie und Hinterkopf werden voneinander unterscheidbar. Ventral ist weiterhin der Herz-Leberwulst zu erkennen. Die Nabelschnur weist bei weiterem Längenwachstum weiterhin einen relativ dicken Querschnitt auf. Die „physiologische Omphalocele“ hat sich deutlicher ausgeprägt. Die **Extremitäten** zeigen neben weiterem Längenwachstum eine vollständige ventrale Ausrichtung („Ventralisierung“) und weitere Differenzierung. Die oberen Extremitäten reichen auf Grund der vollständig ventralen Ausrichtung (Achsen senkrecht zur Rumpfachse) und des deutlichen Längenwachstums über den Herzwulst hinüber. Die Ellbogen- und Knieregionen sind angedeutet abzugrenzen, zeigen aber noch keine deutliche Beugung. Hände und Füße weisen wegen der Kürze der Extremitäten und der geringen Flexion in Ellbogen- und Kniegelenken noch einen weiten Abstand zur Gegenseite auf.

In der vergleichenden Analyse von embryologischem Präparat (*Abb. 4-6a*) und sonographischem Modell (*Abb. 4-6b*) wird erkennbar, dass die oben aufgeführten Entwicklungsschritte auch in dieser Untersuchung gezeigt werden konnten. Diese Beobachtung deckt sich mit den Aussagen der o.g. Referenzpublikationen.

Die Augen zeigen gegen Ende dieser Entwicklungswoche eine beginnende Frontalisierung. Die Sklerenanlagen sind als opake Strukturen darstellbar, die die pigmentierte Retina teilweise bedecken. Die Anlagen der Augenlider imponieren als schmale Falten. In der ehemaligen Region des 1. und 2. Kiemenbogens sind durch Verschmelzung der Ohrhügel die Ohrmuschelanlagen entstanden, die den aus der 1. Kiemenfurche entstandenen äußeren Gehörgang begrenzen. Tragus und Antitragus sind bereits angedeutet zu differenzieren. Die Nasenspitze beginnt prominent zu werden. Die Nasenwülste sind nicht mehr nachzuweisen. Mamillenanlagen und Genitalhöcker sind angedeutet sichtbar (beides in *Abb. 4-6a* nicht sichtbar). Die Cauda hat sich weiter verkürzt und ist kaum noch erkennbar. Die Handplatte ist deutlich durch Fingerstrahlen gegliedert, die sich als zarte radiäre Wülste darstellen. Ausgehend von den Rändern der Fingerplatte deutet sich durch Einkerbungen zwischen den Fingerstrahlen eine beginnende Trennung der Fingeranlagen an. An den unteren Extremitäten ist eine vom Tarsus abgesetzte Zehenplatte zu unterscheiden, die bereits angedeutete Zehenstrahlen aufweist, die analog zu den Fingerstrahlen als kleine radiäre Wülste imponieren. Randständige Einkerbungen als Anzeichen einer beginnenden Zehentrennung sind noch nicht differenzierbar.

Bei der vergleichenden Betrachtung von Präparat (*Abb. 4-6a*) und Modell (*Abb. 4-6b*) wird sichtbar, dass die im letzten Absatz erwähnten Veränderungen in der vorliegenden Arbeit im Oberflächenmodus nicht gesehen werden konnten. Diese Feststellung ist gleichfalls identisch mit den Angaben der o.g. Referenzliteratur.

4.2.10 Zehnte Woche p.m.

Zum Ende der 10. Woche p.m. ist die Embryonalperiode abgeschlossen. Durch Ausreifung der Körperkonturen ist der embryonale Körper in den Grundzügen der fetalen Gestalt darstellbar, wobei die Proportionen noch unausgewogen sind. Die GL des Embryos beläuft sich auf 28 bis 30 mm.

Der **Kopf** ist zu diesem Zeitpunkt gegenüber dem Körper weiterhin deutlich dominierend (Größenverhältnis fast 1:1) hat aber eine deutlich rundere Form angenommen und sich fast vollständig aufgerichtet. Durch die beginnende

Ausbildung der Halsregion ist eine Abgliederung vom Rumpf erfolgt. Die Ohrmuscheln nähern sich ihrer endgültigen Form (Biegung nach lateral-ventral, Tragus und Antitragus deutlich ausgeformt), weisen aber noch eine tiefe Position am Kopf auf. Der **Rumpf** hat sich weiter verlängert und eine mehr ellipsoide Form angenommen. Die „physiologische Omphalocoele“ ist weiterhin noch als Verdickung am Nabelschnuransatz nachweisbar, zeigt aber durch die beginnende Rückverlagerung des Darmes nach erfolgter externer Rotation bereits einen Volumenrückgang. Bei Abnahme des Querschnitts und weiterer Verlängerung nähert sich die Nabelschnur jetzt ihrem endgültigen morphologischen Aspekt. Herz-Leberwulst und Cauda sind inzwischen nicht mehr darzustellen. Durch weitere Verlängerung und deutliche Beugung in Ellbogen- und Kniegelenken zeigen die **Extremitäten** eine weitgehende Annäherung der terminalen Anteile, die eine Berührung oder Überlappung von Händen und Füßen in der Mittellinie ermöglicht. Zudem kommt es zu einer weiteren Differenzierung der Extremitäten, wobei die oberen Extremitäten ihren Entwicklungsvorsprung weiter beibehalten. Schulter, Ellbogen und Handgelenke sowie Hüfte, Knie und Fußgelenke sind gut abgrenzbar. Die Hände weisen eine beginnende Pronationsstellung auf. An den Füßen ist bei weiterhin bestehender Supination eine beginnende Dorsalflexion festzustellen.

Der Vergleich zwischen embryologischem Präparat (*Abb. 4-7a*) und sonographischem Modell (*Abb. 4-7b*) bringt zum Ausdruck, dass die zuvor dargestellten Strukturen in der vorliegenden Untersuchung nachvollzogen werden konnten. Dieser Befund geht konform mit den Beschreibungen der o.g. Referenzliteratur.

Zum Ende dieser Entwicklungswoche differenzieren sich auch die kranialen Details weiter aus und vermitteln erstmalig den Eindruck eines „Gesichts mit menschlichen Zügen“. Die Augenlider bedecken die Bulbi weitgehend oder sind schon fusioniert. Das Gesichtsprofil formt sich durch Hervortreten der Nase und des Unterkiefers stärker aus. Die Mundspalte ist jetzt deutlich sichtbar. Der Skalpplexus (subkutaner Gefäßplexus der Kopfhaut) ist vollständig ausgebildet. Die Anlagen des äußeren Genitale (indifferenter Phallus, Geschlechtsspalten und -

wülste) sind zu erkennen (in *Abb. 4-7a* nicht sichtbar), zeigen jedoch noch keine spezifischen Unterschiede, sodass eine Geschlechtsbestimmung anhand äußerer Merkmale nicht möglich ist. Finger und Zehen sind jetzt weitgehend getrennt und deutlich länger.

In der Gegenüberstellung von Präparat (*Abb. 4-7a*) und Modell (*Abb. 4-7b*) wird deutlich, dass die im letzten Absatz genannten Details in dieser Arbeit im Oberflächenmodus nicht oder noch nicht regelmäßig nachgewiesen werden konnten. Dieses Ergebnis ist ebenfalls kongruent mit den Darstellungen der o.g. Referenzpublikationen.

Bezüglich der Details von Gesichts- und Genitalregion kommen in dieser Entwicklungswoche ebenso wie im restlichen Beobachtungszeitraum neben sonographischen Auflösungsbeschränkungen auch Sichteinschränkungen durch überlagernde Strukturen oder schallphysikalische Artefakte als Ursachen einer fehlenden oder suboptimalen sonographischen Darstellung in Betracht, besonders dann, wenn keine Möglichkeiten einer hochselektiven Sichtoptimierung zur Verfügung stehen, was bei *Bonilla-Musoles et al. (1998a)* sowie *Kurjak et al. (1999a)* der Fall war.

4.2.11 Elfte Woche p.m.

Mit der 11. Woche p.m. beginnt definitionsgemäß die Fetalperiode. Ab diesem Zeitpunkt erfolgen in erster Linie Wachstum, Differenzierung und Reifung der Strukturen, die in der Embryonalzeit angelegt wurden. Als morphologische „Landmarke“ für den Beginn der Fetalperiode wurde in der klassischen Embryologie das Einsetzen der Markhöhlenbildung im Humerus gewählt (*Streeter 1949*). Obwohl in vivo morphologisch keine scharfe Trennung zwischen Embryonal- und Fetalperiode möglich ist, so wird dieser Übergang am Ende der 11. Woche p.m. durch eine weitere Annäherung an die fetale Körpergestalt doch äußerlich sichtbar. Der Fetus weist eine GL zwischen 38 und 43 mm auf.

Durch Abnahme des relativen Kopfwachstums bei gleichzeitiger relativer Zunahme des Rumpfwachstums ist eine Abnahme der Dominanz des **Kopfes** festzustellen. Gleichzeitig ist eine zunehmende Abgliederung von Kopf und Rumpf durch eine weitere Ausdifferenzierung der Halsregion erkennbar. Kopf-

und Gesichtsdetails (Augen, Mund, Nase, Kinn) haben weiter an Größe und Differenzierungsgrad zugenommen. Auch die noch immer „tiefstehenden“ Ohrmuscheln sind weiter ausgeprägt. Der **Rumpf** weist eine relative Wachstumszunahme auf. Die „physiologische Omphalocele“ hat weiter an Größe abgenommen, ist aber meist noch nachweisbar. Der Durchmesser der Nabelschnur nimmt weiter ab und die Gefäße sind äußerlich abzugrenzen. Die **Extremitäten** weisen deutliches Längenwachstum auf, wobei der Entwicklungsvorsprung der oberen Extremitäten auch jetzt bestehen bleibt. Die Hände sind in zunehmender Pronationsstellung häufig in Gesichtshöhe darstellbar. An den Füßen ist eine abnehmende Supination bei zunehmender Dorsalflexion zu beobachten.

Die vergleichende Analyse von embryologischem Präparat (*Abb. 4-8a*) und sonographischem Modell (*Abb. 4-8b*) zeigt, dass die oben angegebenen Entwicklungsmerkmale in dieser Untersuchung bestätigt werden konnten. Dieses Resultat ist identisch mit den Aussagen aller o.g. Referenzpublikationen.

Finger und Zehen zeigen mit Ende dieser Entwicklungswoche weiteres Längenwachstum und eine vollständige Trennung. Die äußeren Genitalien entwickeln sich weiter (Anlage von Glans penis bzw. clitoridis, Verbindung der Geschlechtsfalten- und wülste, beginnender Schluss der Sulcus urogenitalis beim männlichen Fetus), weisen aber noch immer keine ausgeprägten männlichen und weiblichen Charakteristika auf, sodass eine Geschlechtsbestimmung weiterhin nicht sicher möglich ist.

In der vergleichenden Betrachtung von Präparat (*Abb. 4-8a*) und Modell (*Abb. 4-8b*) wird erkennbar, dass die im letzten Absatz aufgeführten Strukturen in der vorliegenden Arbeit im Oberflächenmodus auch bei günstigen Sichtbedingungen im Nahfeld nicht oder noch nicht sicher dargestellt werden konnten. Diese Beobachtung entspricht gleichermaßen den Angaben der o.g. Referenzliteratur.

4.2.12 Zwölfte Woche p.m.

Am Ende der 12. Woche p.m. nähert sich der fetale Körper bei zunehmender Ausreifung der Gestalt weiter den typischen fetalen Proportionen. Die GL der Feten beträgt zwischen 49 und 57 mm. Bei einer weiteren Abnahme des Kopfwachstums ist eine zunehmende Verschiebung der Kopf-Rumpf-Relation zu

Gunsten des Rumpfes zu beobachten. Durch die weitgehende Ausbildung der Halsregion wird jetzt auch eine vollständige Abgliederung des Kopfes vom Oberkörper sichtbar.

Der **Kopf** zeigt eine prominente Stirn und ein eher flaches Hinterhaupt. Das Gesicht imponiert relativ breit. Details der Kopf-Gesichtsanatomie wie Augen, Ohren, Nase, Mund und Kinn werden auf Grund weiterer Größenzunahme und Ausdifferenzierung deutlich abgrenzbar, sodass das fetale Gesicht erstmals „menschliche Züge“ erkennen lässt. Die Ohrmuscheln sind weiterhin „tiefsitzend“. Der Augenabstand ist groß und die Augen sind bei fusionierten Lidern geschlossen. Am Hirnschädel prägen sich die ersten Verknöcherungszonen aus (in *Abb. 4-9a* und *4-10a* nicht sichtbar). Der **Rumpf** hat sich weiter gestreckt. Nach Rückverlagerung der temporär in den Nabelschnuransatz ausgelagerten Dünndarmschlingen ist die „physiologische Omphalocele“ am Ende der 12. Woche p.m. im Normalfall nicht mehr nachzuweisen und die Entwicklung der Bauchwand ist mit deren Verschluss abgeschlossen. Die Persistenz einer Omphalocele über die 12. Woche p.m. hinaus weist daher meist auf das Vorliegen einer Fehlbildung hin. Die Nabelschnur ist jetzt als schlanker Gefäßstrang darstellbar. Auch die **Extremitäten** nähern sich ihren maturen Proportionen, wobei die unteren Extremitäten weiter einen relativen Entwicklungsrückstand aufweisen. An den Füßen ist bei weiter abnehmender Supination eine deutliche Dorsalflexion festzustellen.

Der Vergleich zwischen embryologischem Präparat (*Abb. 4-9a*) und sonographischem Modell (*Abb. 4-9b*) belegt, dass die zuvor beschriebenen Entwicklungsschritte in der vorliegenden Untersuchung nachvollzogen werden konnten. Dieses Resultat steht in Übereinstimmung mit den Befunden von *Bonilla-Musoles et al. (1998a)* sowie *Kurjak et al. (1999a)*.

Kleinere Extremitätendetails wie Finger und Zehen sind am Ende dieser Entwicklungswoche durch weitere Ausdifferenzierung zunehmend deutlicher zu unterscheiden. Die äußeren Genitalien zeigen jetzt diskrete männliche und weibliche Charakteristika (Penisschaft und Skrotum von den Labien nach Schluss des Sinus urogenitalis vergrößerungsoptisch differenzierbar). Die makroskopische

Unterscheidung dieser Merkmale ist jedoch weiterhin schwierig, da die endgültige Form erst mit der 15. Woche p.m. erreicht wird.

Aus der Gegenüberstellung von Vergrößerungen embryologischer Präparate (*Abb. 4-10a bis 4-13a*) und Vergrößerungen der sonographischen Modelle (*Abb. 4-10b bis 4-13b*) wird ersichtlich, dass die im letzten Absatz genannten Details in dieser Arbeit bei günstigen Sichtbedingungen (Objekt schallkopfnah) in den Grundzügen dargestellt werden konnten. Auch diese Feststellung deckt sich mit den Ergebnissen der beiden o.g. Autoren.

4.3 Schlussfolgerungen

Aus der Diskussion der Ergebnisse ergeben sich folgende Schlussfolgerungen:

1. Die angewandte VoluSon[®]-3D-Untersuchungstechnik ermöglichte eine kontinuierliche Darstellung der embryonalen bzw. fetalen Oberflächenmorphologie zwischen der 6. und 12. Woche p.m..
2. Limitierender Faktor für die sonographische Darstellung von sehr kleinen Strukturen war das sonographische Auflösungsvermögen.
3. Im zeitlichen Verlauf war mit zunehmender Objektgröße eine deutliche Verbesserung der 3D-Darstellungsqualität zu beobachten.
4. Die untersuchten Embryonen/Feten durchliefen einen ausgeprägten Gestaltwandel von einer sonographisch undifferenzierten Struktur bis hin zu einem fetalen Individuum von „menschlicher Gestalt“.
5. Art und Qualität der sonographischen Oberflächendarstellungen erlaubten einen chronologischen Vergleich zu Referenzpräparaten der klassischen Embryologie sowie zu den Ergebnissen bisheriger 3D-sonoembryologischer Referenzstudien ab der 6. Woche p.m..
6. Bei diesem Vergleich zeigte sich eine hohe Übereinstimmung der vorliegenden 3D-sonographischen Untersuchungsergebnisse mit den Ergebnissen der klassisch-embryologischen Forschung sowie den Ergebnissen der 3D-sonoembryologischen Referenzliteratur.
7. Aus dem Bildvergleich mit der klassischen Embryologie kann geschlossen werden, dass es mit Hilfe des angewandten Verfahrens unter Berücksichtigung der sonographischen Auflösungsgrenzen zuverlässig möglich ist, die Entwicklung lebender Embryonen und Feten in dreidimensionalen Oberflächenabbildungen darzustellen.
8. Das angewandte 3D-Verfahren eröffnet neue Wege für die embryologische Forschung und die Pränataldiagnostik. Zudem sind positive psychologische Effekte bei werdenden Eltern zu erwarten.

4.4 Perspektivische Betrachtungen

4.4.1 Diagnostische Relevanz

Eine Vielzahl von Entwicklungsanomalien hat ihren Ursprung in der Embryonalzeit und ist bereits im 1. Trimenon sonographisch erfassbar (*Weissman u. Achiron 1996; Souka u. Bakalis 1999*). Einige Anomalien sind zudem als Hinweise auf chromosomale Aberrationen und/oder anderweitige morphologische Auffälligkeiten des Fetus aufzufassen (*Nicolaides et al. 1999; Souka u. Heath 1999*) und auf Grund ihres teils transienten Charakters (z.B. im Fall der erhöhten Nackentransparenz) oft nur im 1. und frühen 2. Trimenon zu erfassen. Dem transvaginalen Ultraschallscreening in diesem Zeitraum kommt daher eine besondere Bedeutung zu.

Bisher existieren nicht viele Untersuchungen zur Wertigkeit der transvaginalen 3D-Sonographie in der frühen Fehlbildungsdiagnostik. Die bisher vorliegenden Arbeiten (*Steiner 1995; Bonilla-Musoles et al. 1995, 1996 u. 1998b; Merz et al. 1997; Reece et al. 1997; Maymon et al. 1998; Bega et al. 2000; Blaas et al. 2000a u. 2000b; Benoit et al. 2002*) geben jedoch Grund zu der Annahme, dass die transvaginale 3D-Sonographie in der Diagnostik von embryonalen oder frühen fetalen Entwicklungsanomalien nützlich sein wird. Die Ergebnisse der vorliegenden Arbeit sowie darüber hinausgehende eigene Fallstudien zur transvaginalsonographischen 3D-Darstellung von Fehlbildungen im 1. Trimenon bestätigen diese Hypothese (*Abb. 4-14a bis 4-14c*).

Insbesondere durch Einsatz zusätzlicher 3D-Modalitäten wie des multiplanaren Schnittbildmodus sowie der dreidimensionalen Farbdopplersonographie sind diagnostische Vorteile im Rahmen der Ersttrimestersonographie zu erwarten. Es ist daher davon auszugehen, dass die transvaginale 3D-Sonographie zukünftig außer zur Darstellung von Oberflächenanomalien auch als komplementäre Methode zur differenzierten Abklärung von komplexen Fehlbildungen und Gefäßanomalien eingesetzt werden wird.

4.4.2 Psychologische Relevanz

Das mentale Bild vom Ungeborenen prägt die vorgeburtliche Eltern-Kind-

Beziehung in starkem Maße und beeinflusst die Lebensführung der Schwangeren sowie Schwangerschaftskonflikte und damit verbundene Entscheidungsprozesse. Die bildliche Vorstellung werdender Eltern von ihrem ungeborenen Kind wiederum wird in entscheidender Weise durch die Betrachtung pränataler Ultraschallbilder geprägt. Die psychologischen Effekte der transvaginalen 3D-Sonographie im 1. Trimenon können bisher nur vermutet werden, da keine systematischen Untersuchungen aus diesem frühen Schwangerschaftsalter vorliegen. Die Aussagen zahlreicher Arbeiten zum Einfluss der konventionellen 2D-Sonographie auf die Eltern-Kind-Beziehung im 1. Trimenon (*Kohn et al. 1980; Campbell et al. 1982; Fletcher u. Evans 1983; Ringler et al. 1985; Wisser 1989*) sowie die Ergebnisse der bisher vorliegenden Arbeiten zu entsprechenden Effekten der 3D-Sonographie im späteren Schwangerschaftsalter (*Maier et al. 1998; Pretorius et al. 2001*), die positive Einflüsse auf die Psyche der werdenden Eltern beschreiben, machen derartige Wirkungen jedoch auch für die 3D-Ersttrimestersonographie wahrscheinlich. Eigene Beobachtungen im Rahmen dieser Untersuchung bestätigen diese Erwartung.

Bei der Betrachtung der möglichen psychologischen Effekte der 3D-Ersttrimestersonographie ist insbesondere die Tatsache zu berücksichtigen, dass eine realitätsnahe visuelle Kontaktaufnahme zum Fetus bereits zu einem Zeitpunkt erfolgen kann, an dem die Auseinandersetzung mit dem Ungeborenen ansonsten lediglich auf einer abstrakten Ebene stattfindet, weil die körperlichen Wahrnehmungen noch auf das Ausbleiben der Regelblutung und subjektive Schwangerschaftszeichen beschränkt sind. Durch frühzeitige Aufnahme eines sonographischen „Blickkontakts“ wird die zuvor abstrakte Auseinandersetzung mit dem „Schwangerschaftsprodukt“ beendet und der Fetus als „menschliches Wesen“ und „eigenes Kind“ bildlich wahrnehmbar.

Bei vielen werdenden Eltern bestehen zudem Ängste bezüglich Gesundheit und Wohlergehen des ungeborenen Kindes, die durch Betrachtung von Ultraschallbildern gemindert werden können (*Reading u. Cox 1982; Cox et al. 1987; Kovacevic 1993*). Konventionelle Schnittbilder können jedoch vom medizinischen Laien nur eingeschränkt interpretiert werden und bedürfen einer

Erläuterung durch den Untersucher (*Milne u. Rich 1981*). Die 3D-Sonographie hingegen vermittelt den werdenden Eltern einen visuellen Zugang zu ihrem ungeborenen Kind, der ihrer gewohnten Sichtweise sehr nahe kommt. Geraume Zeit vor der direkten körperlichen Wahrnehmung anhand von Kindesbewegungen können sie ihr Kind in einer so realitätsnahen Weise sehen, dass dessen Gestalt „mit eigenen Augen“ erkannt werden kann und eine Bildinterpretation durch den Untersucher nicht mehr erforderlich ist (*Hull et al. 2001*). Dieser intensive visuelle Zugang zum Ungeborenen scheint insbesondere für die werdenden Väter bedeutsam zu sein, da ihnen die physische Wahrnehmung ihres Kindes im Vergleich zur Schwangeren nur eingeschränkt möglich ist.

Werden Erkrankungen des Fetus festgestellt, die mit einer Veränderung der Körpergestalt einhergehen, so können diese durch 3D-Oberflächenabbildungen so anschaulich dargestellt werden, dass das Ausmaß der Erkrankung auch für medizinische Laien nachvollziehbar ist. Die eigene Anschauung kann in diesen Fällen den werdenden Eltern die gedankliche Auseinandersetzung mit der Diagnose und Entscheidungen hinsichtlich des weiteren Vorgehens erleichtern.

4.4.3 Wissenschaftliche Relevanz

Die klassische Embryologie ist beim Studium der normalen Anatomie wie auch bei der Erforschung von Entwicklungsanomalien auf die Untersuchung von Abortpräparaten angewiesen. Naturgemäß können auf diese Weise keine longitudinalen Beobachtungen gemacht werden und die Untersuchungsergebnisse sind oft durch postmortale Artefakte wie Autolyse, Aborttrauma, Fixation und Präparation beeinträchtigt.

Die hochfrequente transvaginale 3D-Sonographie bietet die einzigartige Möglichkeit, die Entwicklung der normalen Anatomie wie auch die Entstehung und weitere Entwicklung von Fehlbildungen nichtinvasiv, dreidimensional, longitudinal und in vivo zu untersuchen und vermittelt somit Informationen, die der embryologischen Forschung in dieser Weise bisher nicht zugänglich waren. Dabei sind neben den Möglichkeiten der 3D-Oberflächendarstellung unter Einsatz einer effektiven Technik der Sichtoptimierung auch die simultane multiplanare 3D-Schnittbilddarstellung zur Analyse körperinterner Strukturen wie der

Nackentransparenz (*Kurjak et al. 1999b; Chung et al. 2000*) oder des embryonalen Gehirns (*Blaas et al. 1995*), die 3D-Farbdopplersonographie zur Untersuchung der embryonalen und chorialen Zirkulation (*Kurjak et al. 1999a u. 2002; Hafner et al. 2002*), die Möglichkeiten der exakten 3D-Volumetrie des gesamten Embryos oder einzelner Organe (*Blaas et al. 1995 u. 1998*), assoziierter Strukturen wie Fruchthöhle (*Steiner et al. 1994c*) oder Dottersack (*Kupesic et al. 1999*) sowie die frühe Mehrlingsdiagnostik (*Babinszki et al. 1999*) von großem Interesse.

Rasche technische Fortschritte erlauben inzwischen die serielle Berechnung von 3D-Bildern in schneller Folge. Analog zur Einführung der B-Bild-Sonographie gewinnt ein zuvor statisches Verfahren die Vorteile der dynamischen Bildgebung hinzu und vermittelt in Form der 3D-Realtime-Sonographie neben dreidimensionaler Strukturinformation auch Bewegungsinformation. Die dafür notwendige Erzeugung und Verarbeitung hoher Bilddatenmengen innerhalb von Sekundenbruchteilen stellt hohe Anforderungen an Ultraschalltechnik und Rechnerleistungen. Dennoch sind bereits heute Bildfrequenzen möglich, die eine dreidimensionale Wiedergabe der embryonalen und fetalen Bewegungsdynamik erlauben und wertvolle Aufschlüsse über intrauterine Verhaltensmuster und den fetalen Zustand geben können (*Abb. 4-15*).

Die Entwicklung der hochauflösenden Transvaginalsonographie führte in den neunzehnjährigen Jahren zur Inauguration der „Sonoembryologie“ als wichtigem Forschungszweig im Bereich der pränatalen Sonographie (*Timor-Tritsch et al. 1990*). Die transvaginale 3D-Sonographie eröffnet auf Grund ihrer erweiterten Darstellungsmöglichkeiten nunmehr neue Perspektiven. Es ist daher an der Zeit, den von Timor-Tritsch am Beginn der letzten Dekade geprägten Terminus zu erweitern und die „**3D-Sonoembryologie**“ als wertvolle ergänzende Methode in der sonoembryologischen Forschung zu etablieren.

5 ZUSAMMENFASSUNG

Die klassische Humanembryologie untersucht die Embryonalentwicklung in vitro an Abortpräparaten und anhand daraus gewonnener dreidimensionaler Modelle. Die so erarbeiteten morphologischen Befunde können jedoch durch postmortale Veränderungen und Fixationsartefakte negativ beeinflusst werden. Zudem ist eine Verlaufsbeobachtung desselben Individuums nicht möglich.

Die Entwicklung eines neuen technischen Verfahrens (3D-Cut) zur effektiven, gezielten Sichtoptimierung in sonographischen 3D-Aufnahmen erlaubt die nahezu uneingeschränkte dreidimensional-sonographische Betrachtung eines Embryos in utero. Diese Technik eröffnet somit die Möglichkeit, die Embryonalentwicklung analog zur klassischen Embryologie in dreidimensionaler Weise, im Gegensatz hierzu jedoch longitudinal am lebenden Objekt zu beobachten.

Ausgehend von den Möglichkeiten des 3D-Cut-Verfahrens war Ziel dieser Untersuchung der Versuch einer chronologischen dreidimensionalen in-vivo-Darstellung der Oberflächenmorphologie des normal entwickelten Embryos und frühen Fetus mittels transvaginaler 3D-Sonographie im Rahmen einer Methodenevaluation und der Vergleich dieser Bilddaten mit den Ergebnissen der klassischen Humanembryologie sowie den Befunden der 3D-Sonoembryologie unter Nutzung digitaler 3D-Darstellungstechniken.

Fünf Schwangere mit exakt bekanntem Gestationsalter nach IVF wurden zwischen der 4. und 12. Woche p.m. in wöchentlichen Intervallen mittels transvaginaler 3D-Sonographie (VoluSon® 530D MT, Kretztechnik-Ultrasound, Zipf/Österreich) untersucht. Die Ultraschallrohdaten der Embryonen bzw. Feten wurden unter sorgfältiger Sichtoptimierung mittels 3D-Cut zu dreidimensionalen Oberflächenmodellen aufgearbeitet und mit den Ergebnissen der klassisch-embryologischen Literatur sowie den Ergebnissen 3D-sonoembryologischer Referenzstudien verglichen.

Das verwendete 3D-System erlaubte die longitudinale sonographische Dokumentation der embryonalen bzw. fetalen Oberflächenmorphogenese anhand digitaler dreidimensionaler Rekonstruktionen im Zeitraum 6. bis 12. Woche p.m.. Abhängig vom Auflösungsvermögen des Ultraschall-Systems konnte ein tiefgreifender Gestaltwandel der untersuchten Individuen nachgewiesen werden. War der embryonale Körper zunächst nur in groben Umrissen darstellbar, so gelang mit fortschreitendem Gestationsalter der Nachweis einer umfangreichen Veränderung von Oberflächenstrukturen bis hin zur Darstellung des frühen Fetus mit nahezu allen Merkmalen der menschlichen Gestalt.

Der Wandlungsprozess von einer weitgehend undifferenzierten embryonalen Struktur hin zu einem Individuum mit menschlichen Zügen war anhand der sonographischen 3D-Oberflächenmodelle in einer Weise darstellbar, die einen Vergleich zu Referenzpräparaten der klassischen Embryologie erlaubte. Unter Berücksichtigung des limitierten sonographischen Auflösungsvermögens zeigte sich eine hohe Übereinstimmung mit den Ergebnissen der klassisch-embryologischen Literatur. Auch mit den Befunden der 3D-sonoembryologischen Referenzliteratur ergab sich eine gute Korrelation.

Die angewandte Methodik ermöglicht auf nichtinvasivem Wege eine systematische dreidimensionale Darstellung von Embryonen und frühen Feten in vivo. Sie vermittelt auf diese Weise Bildinformationen, die der embryologischen Forschung bisher nicht zugänglich waren und erweitert die diagnostischen Möglichkeiten im 1. Trimenon. Zudem sind positive Einflüsse auf die frühe vorgeburtliche Eltern-Kind-Beziehung zu erwarten.

Die vorliegende Untersuchung kann als Basis für weiterführende Studien dienen. Erfolgversprechende Ansätze hierfür sind eine umfassende 3D-Dokumentation der sonographisch erfassbaren Embryonalentwicklung sowie die systematische 3D-Analyse von Fehlbildungen im 1. Trimenon.

BIBLIOGRAPHIE

AIUM (American Institute of Ultrasound in Medicine).

Bioeffects Considerations for the Safety of Diagnostic Ultrasound.

J Ultrasound Med 1988;7 (Suppl 9):1-38.

ASRM (American Society for Reproductive Medicine).

Assisted reproductive technology in the United States: 1996 results generated from the American Society for Reproductive Medicine/Society for Assisted Reproductive Technology Registry.

Fertil Steril 1999;71:798-807.

Babinszki A, Mukherjee T, Kerenyi T, Berkowitz RL, Copperman AB.

Diagnosing amnionity at 6 weeks of pregnancy with transvaginal three-dimensional ultrasonography: case report.

Fertil Steril 1999;7:1161-4.

Bega G, Wapner R, Lev-Toaff A, Kuhlmann K.

Diagnosis of conjoined twins at 10 weeks using three-dimensional ultrasound: a case report.

Ultrasound Obstet Gynecol 2000;16:388-90.

Benoit B, Hafner T, Kurjak A, Kupesic S, Bekavac I, Bozek T.

Three dimensional sonoembryology.

J Perinat Med 2002;30:63-73.

Bergh T, Ericson A, Hillensjö T, Nygren KG, Wennerholm UB.

Deliveries and children born after in-vitro fertilization in Sweden 1982-95: a retrospective cohort study.

Lancet 1999;354:1579-85.

Blaas HG, Eik-Nes SH, Kiserud T, Berg S, Angelsen B, Olstad B.

Three-dimensional imaging of the brain cavities in human embryos.

Ultrasound Obstet Gynecol 1995;5:228-32.

Blaas HG, Eik-Nes SH, Berg S, Torp H.

In-vivo three-dimensional ultrasound reconstructions of embryos and early fetuses.

Lancet 1998;352:1182-6.

Blaas HG.

The embryonic examination (Thesis).

Norwegian University of Science and Technology.

Trondheim: Tapir; 1999.

Blaas HG, Eik-Nes SH, Vainio T, Vogt Isaksen C.

Alobar holoprosencephaly at 9 weeks gestational age visualized by two- and three-dimensional ultrasound.

Ultrasound Obstet Gynecol 2000a;15:62-5.

Blaas HG, Eik-Nes SH, Vogt Isaksen C.

The detection of spina bifida before 10 gestational weeks using two- and three-dimensional ultrasound.

Ultrasound Obstet Gynecol 2000b;16:25-9.

Bonilla-Musoles F, Raga E, Osborne NG, Blanes J.
Use of three-dimensional ultrasonography for the study of normal and pathologic morphology of the human embryo and fetus: preliminary report.
J Ultrasound Med 1995;14:757-65.

Bonilla-Musoles F.
Three-dimensional visualization of the human embryo: a potential revolution in prenatal diagnosis.
Ultrasound Obstet Gynecol 1996;7:393-7.

Bonilla-Musoles F, Raga F, Villalobos A, Blanes J, Branco J, Martinez-Molina V.
Demonstration of Early Pregnancy with Three-Dimensional Ultrasound.
In: Merz E, editor. 3D-Ultrasonography in Obstetrics and Gynecology.
Philadelphia: Lippincott Williams and Wilkins; 1998a. p. 81-93.

Bonilla-Musoles-F; Raga-F; Villalobos-A; Blanes-J; Osborne-NG.
First-trimester neck abnormalities: three-dimensional evaluation.
J Ultrasound Med 1998b;17:19-25.

Campbell S, Reading AE, Cox DN, Sledmere CM, Mooney R, Chudleigh P, Beedle J, Ruddick H.
Ultrasound scanning in pregnancy: the short-term psychological effects of early realtime scans.
J Psychosom Obstet Gynecol 1982;1:57-61.

Chung BL, Kim HJ, Lee KH.
The application of three-dimensional ultrasound to nuchal translucency measurement in early pregnancy (10-14 weeks): a preliminary study.
Ultrasound Obstet Gynecol 2000;15:122-5.

Cox DN, Wittmann BK, Hess M, Ross AG, Lind J, Lindhal S.
The psychological impact of diagnostic ultrasound.
Obstet Gynecol 1987;70:673-6.

Degenhard F.
Kontrolle von Frühschwangerschaften durch Vaginalsonographie.
Z Geburtshilfe Perinatol 1987;191:96-8.

Donald I, MacVicar J, Brown TG.
Investigation of abdominal masses by pulsed ultrasound.
Lancet 1958;1:1188-95.

Donald I, Brown TG.
Demonstration of tissue interfaces within the body by ultrasonic echo sounding.
Br J Radiol 1961;34:539-46.

Doody C, Porter H, Duck FA, Humphrey F.
In vitro heating of human fetal vertebra by pulsed diagnostic ultrasound.
Ultrasound Med Biol 1999;25:1289-94.

Drumm JE, O'Rahilly R.
The assessment of prenatal age from the crown-rump length determined ultrasonically.
Am J Anat 1977;148:555-60.

FDA (Food and Drug Administration/US Department of Health and Human Services).
Information for manufacturers seeking marketing clearance of diagnostic ultrasound systems and transducers (Section 5-3).

Rockville: US Department of Health and Human Services, Food and Drug Administration (FDA), Center for Devices and Radiological Health; 1997.

Feichtinger W.

Transvaginal three-dimensional imaging.

Ultrasound Obstet Gynecol 1993;3:375-8.

FIVNAT (French In Vitro National).

Pregnancies and births resulting from in vitro fertilization: French national registry, analysis of data 1986 to 1990 – FIVNAT (French In Vitro National).

Fertil Steril 1995;64:746-56.

Fletcher JC, Evans MI.

Maternal bonding in early fetal ultrasound examinations.

N Engl J Med 1983;308:392-3.

Friedler S, Mashiach S, Laufer N.

Births in Israel resulting from in-vitro fertilization/embryo transfer, 1982-1989: National Registry of the Israeli Association for Fertility Research.

Hum Reprod 1992;7:1159-63.

Fujiwaki R, Hata T, Hata K, Kitao M.

Intrauterine ultrasonographic assessments of embryonic development.

Am J Obstet Gynecol 1995;173:1770-4.

Funk A, Fendel H.

Ultraschallechographische Darstellbarkeit und Messung der Amnionhöhle und des Dottersacks in der frühen Schwangerschaft: Vergleichende Untersuchung von intakten und gestörten Schwangerschaften.

Z Geburtshilfe Perinatol 1988;192:59-66.

Gasser R.

Utilization of digital imaging and 3D reconstruction to improve understanding of human embryonic development. In: Proceedings of the Conference „Embryo Imaging and Education“, 1999 April 16-17; Washington, USA.

URL <http://www.natmedmuse.afip.org/embryo/html/gasser.html>

Häßler U.

3D Imaging.

Berlin: Springer; 1996. p.7.

Hafner T, Kurjak A, Funduk-Kurjak B, Bekavac I.

Assessment of early chorionic circulation by three-dimensional power Doppler.

J Perinat Med 2002;30:33-9.

Haid C, Zech H, Martin J.

Verbesserte Frühdiagnose der intrauterinen Schwangerschaft durch Ultraschallvaginalsonde.

Geburtshilfe Frauenheilkd 1985;45:371-74.

- Hansen M, Kurinczuk JJ, Bower C, Webb S.
The risk of major birth defects after intracytoplasmic sperm injection and in vitro fertilization.
N Engl J Med 2002;346:725-30.
- Hata T, Aoki S, Manabe A, Hata K, Miyazaki K.
Three-dimensional ultrasonography in the first trimester of human pregnancy.
Hum Reprod 1997;12:1800-4.
- Hata T, Manabe A, Aoki S, Miyazaki K, Yoshino K, Yamamoto K.
Three-dimensional intrauterine sonography in the early first-trimester of human pregnancy: preliminary study.
Hum Reprod 1998;13:740-3.
- HDAC (Human Developmental Anatomy Center).
Developmental Anatomy/Lab Manual/Stage 6.
Washington: Carnegie Institution of Washington; 2002.
URL http://nmhm.washingtondc.museum/collections/hdac/stage_6.htm
- Hinrichsen KV (Hrsg.).
Humanembryologie.
Berlin: Springer; 1990.
- Hinrichsen KV.
Embryologische Grundlagen.
In: Sohn C und Holzgreve W (Hrsg.). *Ultraschall in Gynäkologie und Geburtshilfe.*
Stuttgart: Thieme; 1995. p.71-108.
- His W.
Über die Methoden der plastischen Rekonstruktion und über deren Bedeutung für Anatomie u. Entwicklungsgeschichte.
Anat Anz 1887;2:382-94.
- Hull AD, Pretorius D, Newton R, Asfoor SA, James G.
Three-dimensional obstetric ultrasound (3DUS) is perceived by lay non-pregnant adults to be more valuable than two-dimensional ultrasound (2DUS).
Ultrasound Obstet Gynecol 2001;18 (Suppl 1):20.
- Hussain R, Kimme-Smith C, Tessler FN, Perrella RR, Grant EG, Sandstrom K.
Fetal exposure from endovaginal ultrasound examinations in the first trimester.
Ultrasound Med Biol 1992; 18:675-79.
- Jirásek JE, Uher J, Uhrova M.
Water and nitrogen content of the body of young human embryos.
Am J Obstet Gynecol 1966;96:868-71.
- Jirásek JE.
Development of the Genital System and Male Pseudohermaphroditism.
Baltimore: John Hopkins Press; 1971.
- Jouppila P.
Ultrasound in the diagnosis of early pregnancy and its complications. A comparative study of the A-, B-, and Doppler methods (Thesis).
Acta Obstet Gynecol Scand 1971;50 (Suppl 15):3-56.

Kelly IMG, Gardener JE, Lees WR.
Three-dimensional fetal ultrasound.
Lancet 1992;1:1062-4.

Kelly IMG, Gardener JE, Brett AD, Richards R, Lees WR.
Three-dimensional US of the fetus.
Radiology 1994;192:253-9.

Kohn CL, Nelson A, Weiner S.
Gravidas' responses to realtime ultrasound fetal image.
J Obstet Gynecol Neonatal Nurs 1980;9:77-80.

Kovacevic M.
The impact of fetus visualization on parents' psychological reactions.
Pre Perinat Psychol J 1993;8:83-93.

Kratochwil A, Eisenhut L.
Der früheste Nachweis der fetalen Herzaktion durch Ultraschall.
Geburtshilfe Frauenheilkd 1967;27:176-80.

Kratochwil A.
Ein neues vaginales Ultraschall-Schnittbildverfahren.
Geburtshilfe Frauenheilkd 1969;29:379-85.

Kretztechnik.
VoluSon® Endocavitär-Schallkopf VDW 6.5, S-VDW 5-8. Handbuch TNO: 105554_3.
Zipf (Österreich): Kretztechnik; 1998.

Kretztechnik.
VoluSon® 530D MT. Handbuch TNO: 105 752_0.
Zipf (Österreich): Kretztechnik; 1999.

Krone S, Wissner J, Strowitzki T.
Anatomie des menschlichen Embryos im vaginalsonographischen Bild.
Ultraschall Klin Prax 1989;4:205-9.

Kupesic S, Kurjak A.
Volume and vascularity of the yolk sac studied by three-dimensional ultrasound and color Doppler.
J Perinat Med 1999;27:91-6.

Kurjak A, Kupesic S, Banovic I, Hafner T, Kos M.
The study of morphology and circulation of early embryo by three-dimensional ultrasound and power Doppler.
J Perinat Med 1999a;27:145-57.

Kurjak A, Kupesic S, Ivancic-Kosuta M.
Three-dimensional transvaginal ultrasound improves measurement of nuchal translucency.
J Perinat Med 1999b;27:97-102.

Kurjak A, Hafner T, Kupesic S, Kostovic L.
Three-dimensional power Doppler in study of embryonic vasculogenesis.
J Perinat Med 2002;30:18-25.

Larsen WJ.

Human Embryology.

2nd ed. New York: Churchill-Livingstone; 1997.

Lozanoff S, Moody D.

Desktop Computing Strategies for Generating 3D Embryological Models.

In: *Proceedings of the Conference „Embryo Imaging and Education“,*

1999 April 16-17; Washington, USA.

URL <http://www.natmedmuse.afip.org/embryo/html/lozanoff.html>

MacVicar J, Donald I.

Sonar in the diagnosis of early pregnancy and its complications.

J Obstet Gynecol Br Cwlth 1963;70:387-95.

Maier B, Hasenöhr G, Steiner H, Staudach A.

Psychological Influence of Three-Dimensional Fetal Imaging on Women with High-Risk Pregnancies.

In: Merz E, editor. *3-D Ultrasonography in Obstetrics and Gynecology.*

Philadelphia: Lippincott Williams and Wilkins; 1998. p. 149-52.

Maymon R, Halperin R, Weinraub Z, Herman A, Schneider D.

Three-dimensional transvaginal sonography of conjoined twins at 10 weeks: a case report.

Ultrasound Obstet Gynecol 1998;11:292-4.

Merz E, Weber G, Bahlmann F, Miric-Tesanic D.

Application of transvaginal and abdominal three-dimensional ultrasound for the detection or exclusion of malformations of the fetal face.

Ultrasound Obstet Gynecol 1997;9:237-43.

Milne LS, Rich OJ.

Cognitive and affective aspects of the responses of pregnant women to sonography.

Matern Child Nurs J 1981;10:15-39.

Moore KL, Persaud TVN.

Embryologie: Lehrbuch und Atlas der Entwicklungsgeschichte des Menschen.

4. Auflage. Stuttgart: Schattauer; 1996.

Moore KL, Persaud TVN, Shiota K.

Coloratlas of clinical embryology.

2nd ed. Philadelphia: Saunders; 2000.

Nicolaides KH.

Nuchal translucency and chromosomal defects.

In: Nicolaides KH, Sebire NJ, Snijders RJM, editors. *The 11-14-week scan.*

Casterton Hall, Carnforth: Parthenon Publishing; 1999. p. 3-29.

Nishimura H, Semba R, Tanimura T, Tanaka O.

Prenatal development of the human with special reference to craniofacial structures: an atlas.

Bethesda: US Department of Health, Education and Welfare, National Institutes of Health; 1977.

Olivier P, Pineau H.

Horizons de Streeter et age embryonnaire.

Bull Assoc Anat 1962;47:573-6.

- O'Rahilly R.
Developmental Stages in Human Embryos, Including a Survey of the Carnegie Collection. Part A: Embryos of the First Three Weeks (Stages 1 to 9).
Washington: Carnegie Institution of Washington, Publication 631; 1973.
- O'Rahilly R, Müller F.
Embryonic length and cerebral landmarks in staged human embryos.
Anat Rec 1984;209:265-71.
- O'Rahilly R, Müller F.
Developmental stages in human embryos.
Washington: Carnegie Institution of Washington, Publication 637; 1987.
- O'Rahilly R, Müller F.
General embryology and teratology: introduction and general concepts.
In: O'Rahilly R, Müller F, editors. *Human embryology and teratology.*
New York: Wiley-Liss; 1992.
- Popp LW, Lueken RP, Müller-Holve W, Lindemann HJ.
Gynäkologische Endosonographie: erste Erfahrungen.
Ultraschall 1983;4:92-7.
- Popp LW.
Sonoembryologie.
Ber Gynäkol 1988;125:561
- Pretorius DH, Uyan KM, Newton R, Hull A, James G, Nelson T.
Effects of US on maternal-fetal bonding: 2D vs. 3D.
Ultrasound Obstet Gynecol 2001;18 (Suppl 1):20.
- Quintero RA, Puder KS, Cotton DB.
Embryoscopy and fetoscopy.
Obstet Gynecol Clin North Am 1993;20:563-81.
- Ragavendra N, Beall MH, McMahon JT, Bitonte RA, Grant EG.
Transcervical sonography: an investigational technique for visualization of the embryo.
Obstet Gynecol 1993;81:155-8.
- Reading AE, Cox DN.
The effects of ultrasound examination on maternal anxiety levels.
J Behav Med 1982;5:237-47.
- Reece EA, Rotmensch S, Whetham J, Cullen M, Hobbins JC.
Embryoscopy: a closer look at first-trimester diagnosis and treatment.
Am J Obstet Gynecol 1992;166:775-80.
- Reece EA, Homko CJ, Koch S, Chan L.
First-trimester needle embryofetoscopy and prenatal diagnosis.
Fetal Diagn Ther 1997;12:136-9.
- Rempen A.
Vaginale Sonographie der intakten Gravidität im ersten Trimenon.
Geburtshilfe Frauenheilkd 1987;47:477-82.

Rempen A.

Vaginale Sonographie im ersten Trimenon. I. Qualitative Parameter.
Z Geburtshilfe Perinatol 1991a;195:114-22.

Rempen A.

Biometrie in der Frühgravidität (I. Trimenon).
Der Frauenarzt, 1991b;32:425-30.

Ringler M, Langer M, Reinold E.

Die Sonographie während der Frühgravidität aus der Sicht der Schwangeren.
Geburtshilfe Frauenheilkd 1985;45:724-726.

Rizk B, Doyle P, Tan SL, Rainsbury P, Betts J, Brinsden P, Edwards R.

Perinatal outcome and congenital malformations in in-vitro fertilization babies form the Bourn-Hallam group.
Hum Reprod 1991;6:1259-64.

Rott HD.

Sicherheitsaspekte der Ultraschalldiagnostik.
In: Hansmann M, Hackelöer BJ, Staudach A (Hrsg.)
Ultraschalldiagnostik in Geburtshilfe und Gynäkologie
Berlin: Springer; 1985. p.15-28.

Smith BR, Linney E, Huff DS, Johnson GA.

Magnetic resonance microscopy of embryos.
Comput Med Imaging Graph 1996;20:483-90.

Sohn C, Grotepass J, Menge KH, Ameling W.

Klinische Anwendung der dreidimensionalen Ultraschalldarstellung.
Dtsch Med Wochenschr 1989;114:534-7.

Sohn C, Bastert G.

Die 3d-Sonographie in der pränatalen Diagnostik.
Z Geburtsh Perinat 1993;197:11-9.

Souka A, Bakalis S.

Diagnosis of fetal anomalies at the 11-14-week scan: Abnormal ultrasound findings.
In: Nicolaides KH, Sebire NJ, Snijders RJM, editors. The 11-14-week scan.
Casterton Hall, Carnforth: Parthenon Publishing; 1999. p. 123-47.

Souka A, Heath V.

Increased nuchal translucency with normal karyotype.
In: Nicolaides KH, Sebire NJ, Snijders RJM, editors. The 11-14-week scan.
Casterton Hall, Carnforth: Parthenon Publishing; 1999. p. 67-93.

Steiner H, Staudach A, Spitzer D, Schaffer H.

Three-dimensional ultrasound in obstetrics and gynecology: technique, possibilities and limitations.

Hum Reprod 1994a;9:1773-8

Steiner H, Staudach A, Schaffer H.

Dreidimensionale Ultraschalldiagnostik in Geburtshilfe und Gynäkologie.
Medizin im Bild 1994b;2:19-23.

Steiner H, Gregg AR, Bogner G, Graf AH, Weiner CP, Staudach A.
First trimester three-dimensional ultrasound volumetry of the gestational sac.
Arch Gynecol Obstet 1994c;255:165-70.

Steiner H.
Potential der dreidimensionalen (3D-)Sonographie in der Fehlbildungsdiagnostik.
Gynäkologe 1995;28:315-20.

Streeter GL.
Weight, sitting height, head size, foot length, and menstrual age of the human embryo.
Contrib Embryol Carnegie Inst Wash 1920;11:143-70.

Streeter GL.
Developmental horizons in human embryos. Description of age group XI, 13 to 20 somites, and age group XII, 21 to 29 somites.
Contrib Embryol Carnegie Inst Wash 1942;30:211-245.

Streeter GL.
Developmental horizons in human embryos. Description of age group XIII, embryos about 4 or 5 millimeters long, and age group XIV, period of indentation of the lens vesicle.
Contrib Embryol Carnegie Inst Wash 1945;31:27-63.

Streeter GL.
Developmental horizons in human embryos. Description of age groups XV, XVI, XVII, XVIII, being the third issue of a survey of the Carnegie Collection.
Contrib Embryol Carnegie Inst Wash 1948;32:133-203.

Streeter GL.
Developmental horizons in human embryos (fourth issue). A review of the histogenesis of cartilage and bone.
Contrib Embryol Carnegie Inst Wash 1949;33:149-69

Streeter GL (prepared for publication by Heuser CH and Corner GW).
Developmental horizons in human embryos. Description of age groups XIX, XX, XXI, XXII, and XXIII, being the fifth issue of a survey of the Carnegie Collection.
Contrib Embryol Carnegie Inst Wash 1951;34:165-196.

Sundén B.
On the diagnostic value of ultrasound in obstetrics and gynaecology.
Acta Obstet Gynecol Scand 1964;43 (Suppl 6):1-123.

Sydow P, Lisse K, Wilken T, Pfüller B.
Vaginalsonographie zur Diagnostik der frühen Schwangerschaft.
Zentralbl Gynäkol 1989;111:453-60.

Terinde R, Kozłowski P.
Ultraschalldiagnostik der gestörten Frühgravidität.
Gynäkologe 1988;21:210-9.

Timor-Tritsch IE, Farine D, Rosen MG.
A close look at the embryonic development with the high frequency transvaginal transducer.
Am J Obstet Gynecol 1988;159:676-81.

Timor-Tritsch IE, Peisner DB, Raju S.

Sonoembryology: an organ-oriented approach using a high-frequency vaginal probe.
J Clin Ultrasound 1990;18:286-98.

Timor-Tritsch IE, Monteagudo A, Peisner DB.

High-frequency transvaginal sonographic examination for the potential malformation assessment of the 9-week to 14-week fetus.
J Clin Ultrasound 1992;20:231-8.

Ville Y, Khalil A, Homphray T, Moscoso G.

Diagnostic embryoscopy and fetoscopy in the first trimester of pregnancy.
Prenat Diagn 1997;17:1237-46.

Weissman A, Achiron R.

Ultrasound diagnosis of congenital anomalies in early pregnancy.
In: Jurkovic D, Jauniaux E, editors. *Ultrasound and Early Pregnancy.*
Casterton Hall, Carnforth: Parthenon Publishing; 1996. p. 95-119.

Wetzel V, Wetzel E, Detter F.

3-D-Volumensonographie. Erstmalige transvaginale Anwendung der 7,5 MHz-Intrakavitärschallsonde.
TW Gynäkologie 1991;4:372-82.

WFUMB (World Federation for Ultrasound in Medicine and Biology).

Symposium on Safety of Ultrasound in Medicine: Conclusions and Recommendations regarding Thermal and Non-Thermal Mechanisms for Biological Effects of Ultrasound.
Ultrasound in Med and Biol 1998;24 (Suppl 1):1-55.

Wisser J.

Auswirkungen von Ultraschalluntersuchungen in der Frühschwangerschaft auf die Eltern-Kind-Beziehung.
Praktische Sexualmedizin 1989;10:30-3.

Wisser J.

Vaginalsonographie im ersten Schwangerschaftsdrittel.
Berlin-Heidelberg: Springer; 1995.

APPENDIX

ABBILDUNGEN



Abb. 1-1
*Embryo im Stadium 21.
 Embryologische 3D-Rekonstruktion
 im Segmentationsverfahren.
 Quelle: O'Rahilly u. Müller 1992.*



Abb. 1-2
*Embryo von 29 mm GL.
 Sonographische 3D-Rekonstruktion
 im Segmentationsverfahren.
 Quelle: Blaas 1999.*



Abb. 1-3
*Embryo von 22 mm GL. Sonographische 3D-Rekonstruktion im VoluSon®-
 Ray-Tracing-Verfahren nach Sichtoptimierung durch 3D-Cut-Anwendung.*

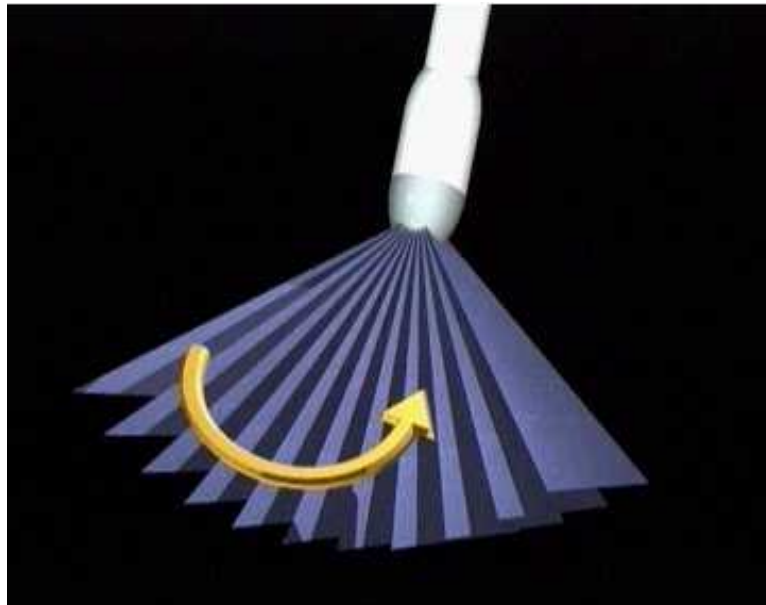


Abb. 2-1
Erzeugung einer koordinierten Schnittbildfolge durch Fächerscan.
Quelle: Kretztechnik.

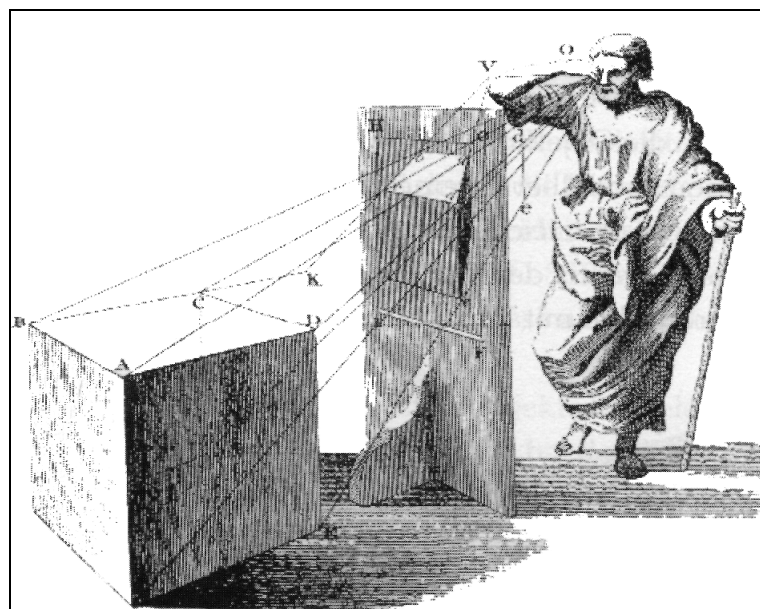


Abb. 2-2
3D-Prinzip der „Zentralperspektive“ nach Leon Battista Alberti.
Quelle: Häßler 1996.



Abb. 2-3

Geräteeinheit des VoluSon® 530D MT 3D-Ultraschallsystems.
Quelle: Kretztechnik.

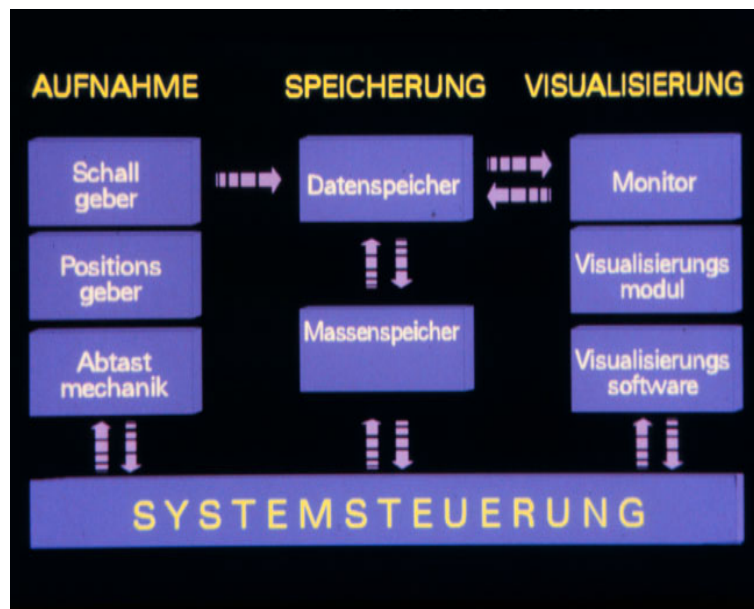


Abb. 2-4

Komponenten und Funktionsweise des VoluSon®-Verfahrens.
Quelle: Kretztechnik.

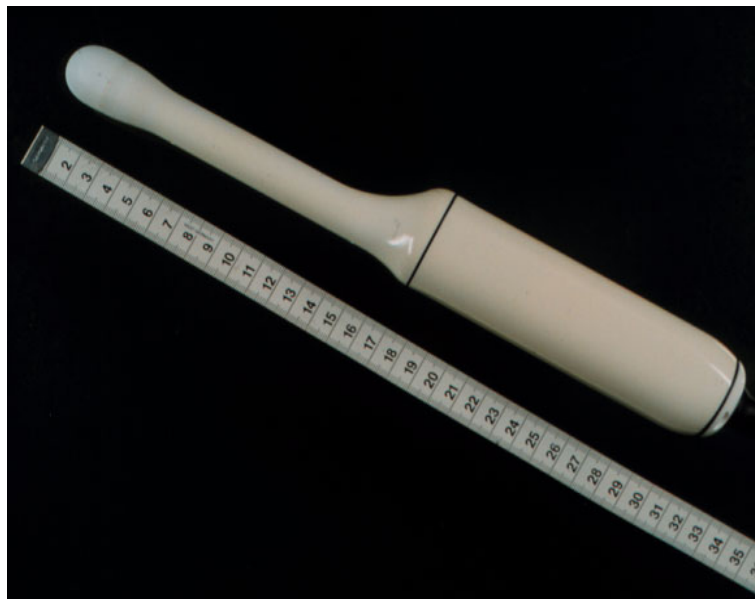


Abb. 2-5
3D-Transvaginalsonde „S-VDW 5-8“ des VoluSon®-Systems.

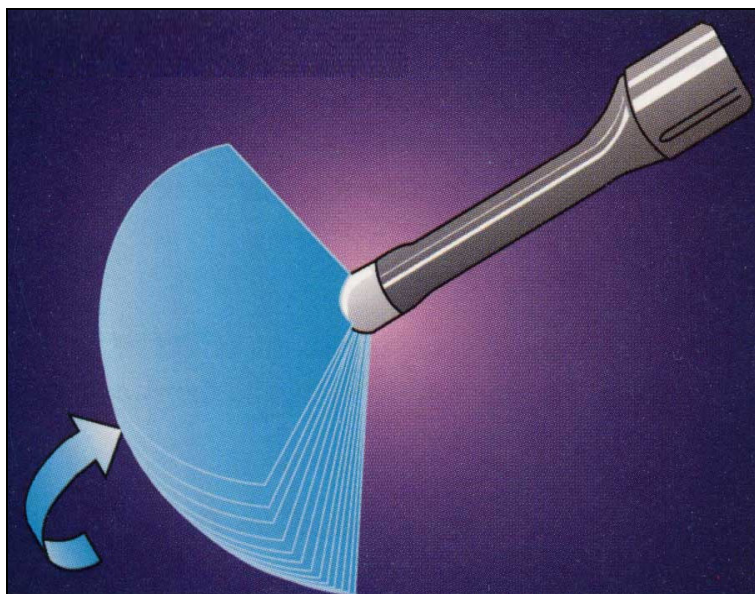


Abb. 2-6
Schematische Darstellung der fächerartigen Volumenerfassung.
Quelle: Kretztechnik.

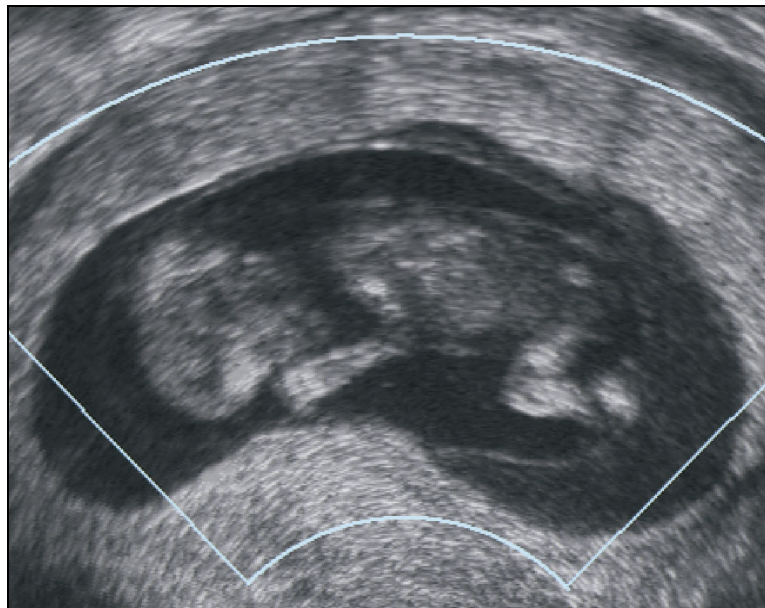


Abb. 2-7
Erfassung der ROI (Fetus 12. Woche p.m.) in der Volumenbox.

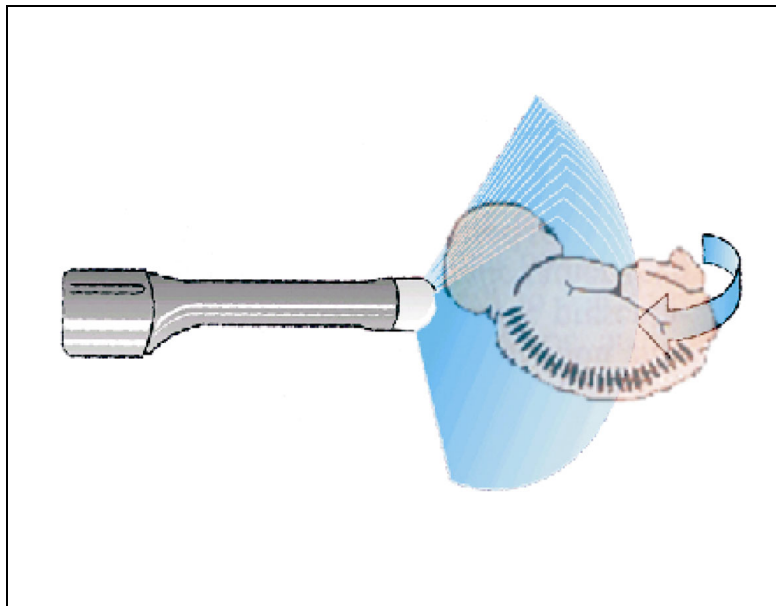


Abb. 2-8
Erfassung der ROI durch Fächerbewegung des Schallelements.
Quelle: Kretztechnik.

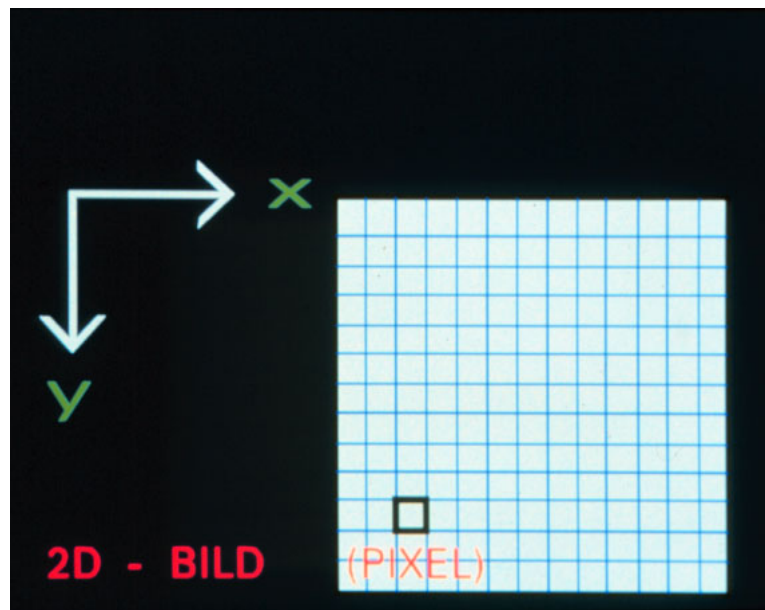


Abb. 2-9 a

Schema 2D-Schnittbild bestehend aus 2D-Bildelementen (Pixeln).

Quelle: Kretztechnik.

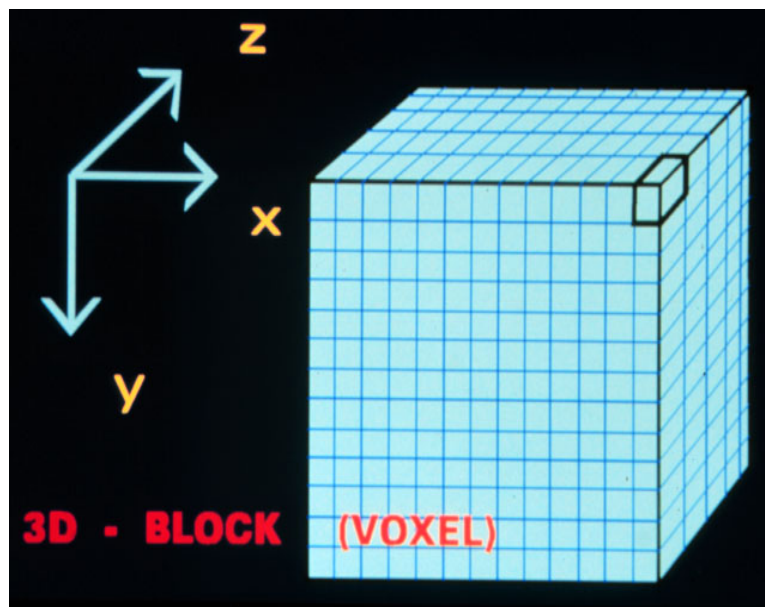


Abb. 2-9 b

Schema 3D-Datensatz bestehend aus 3D-Bildelementen (Voxeln).

Quelle: Kretztechnik.

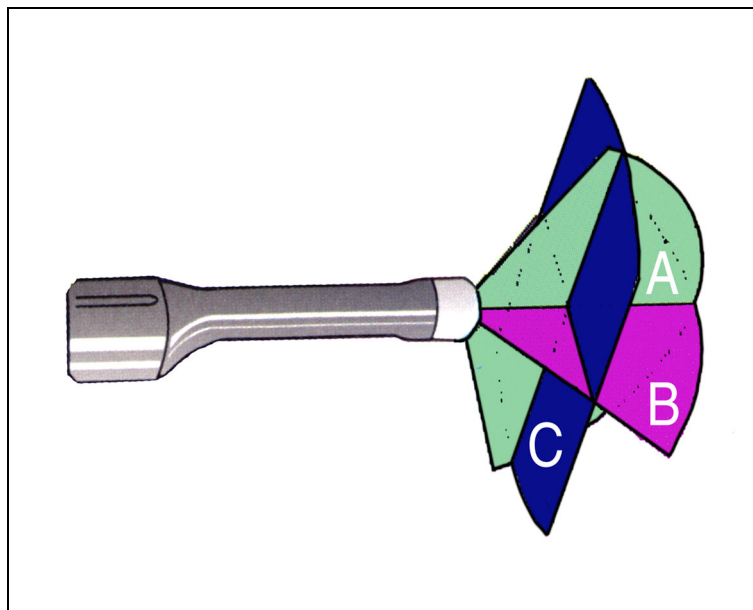


Abb. 2-10

*Lage und Bezeichnung der virtuellen Bildebenen im 3D-Datensatz.
Graphik modifiziert nach Kretztechnik.*

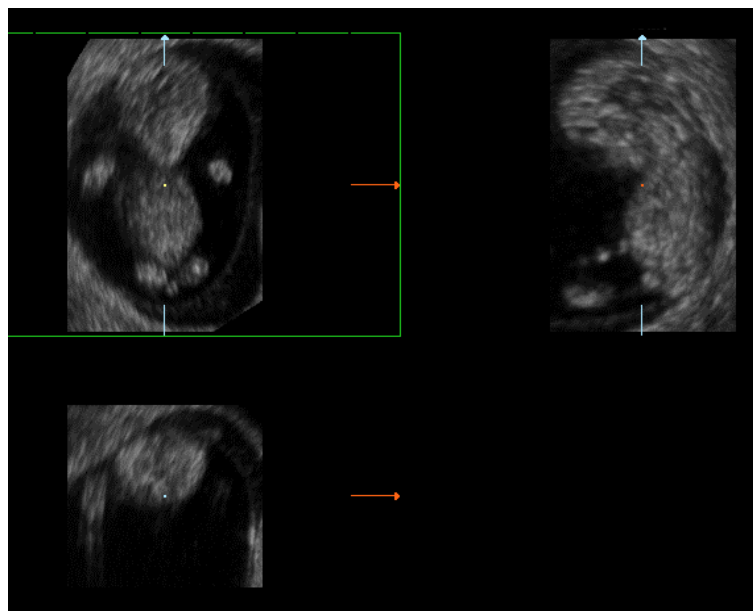


Abb. 2-11

*Fetus 12. Woche p.m. im multiplanaren Schnittbildmodus:
Frontal: A-Ebene oben links. Sagittal: B-Ebene oben rechts.
Horizontalschnitt durch den Thorax in der C-Ebene unten links.*

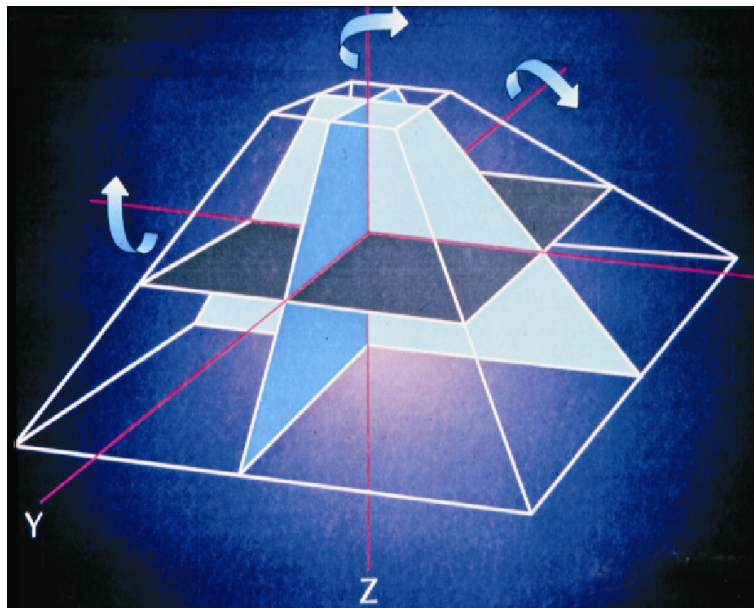


Abb. 2-12 a

*Schema Rotation der Schnittebenen im multiplanaren Modus.
Quelle: Kretztechnik.*

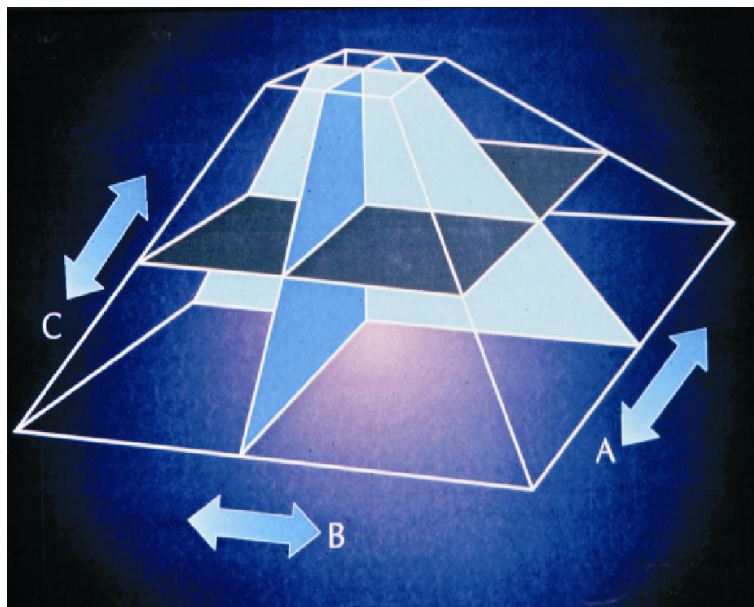


Abb. 2-12 b

*Schema Translation der Schnittebenen im multiplanaren Modus.
Quelle: Kretztechnik.*

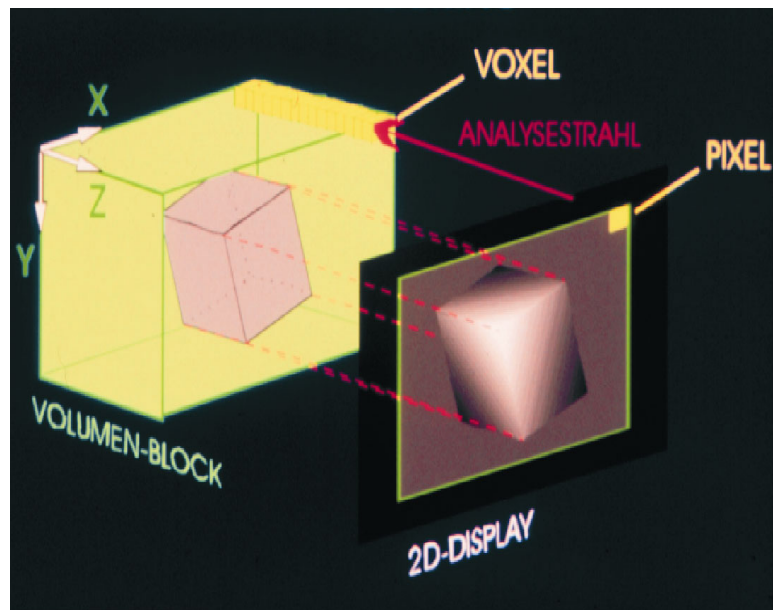


Abb. 2-13

Prinzip der 3D-Bildberechnung mittels Ray-Tracing-Algorithmus.
Quelle: Kretztechnik.

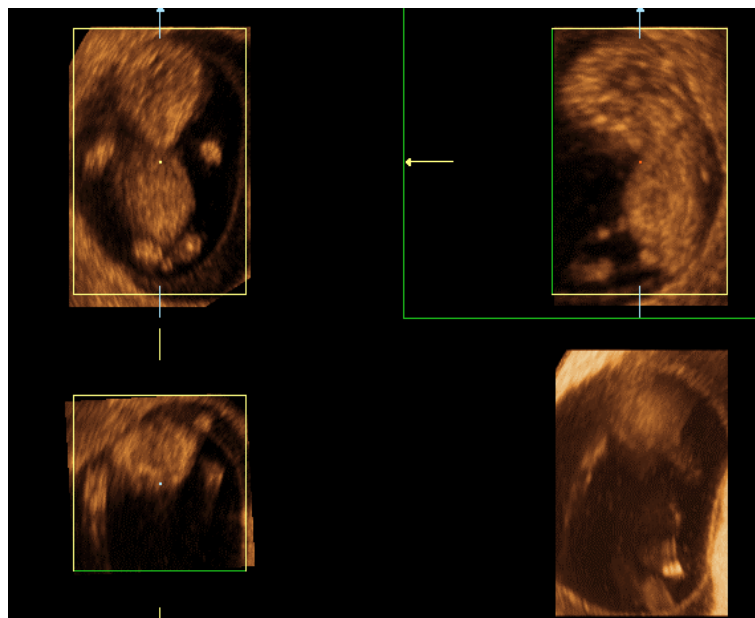
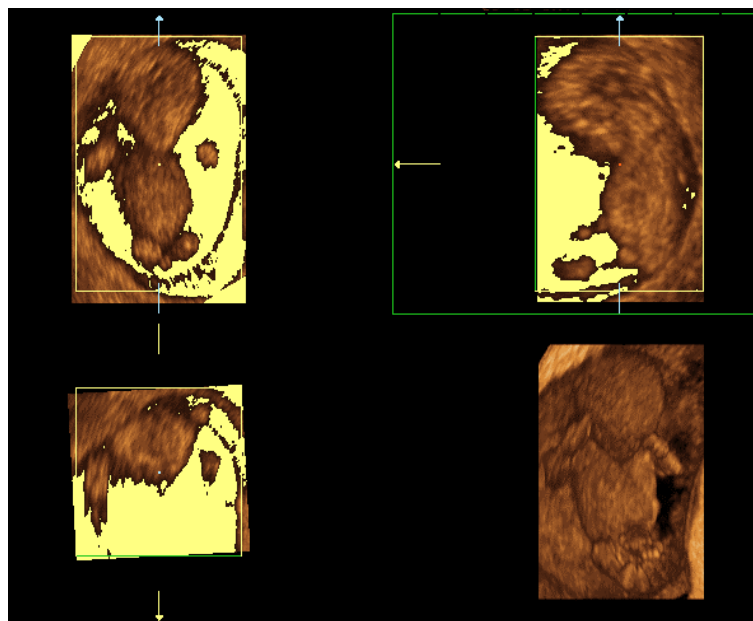


Abb. 2-14

Multiplanarer Schnittbildmodus mit 3D-Vorschau (unten rechts).

**Abb. 2-15**

Oberflächendiskriminierung nach Definition der Grauschwelle.

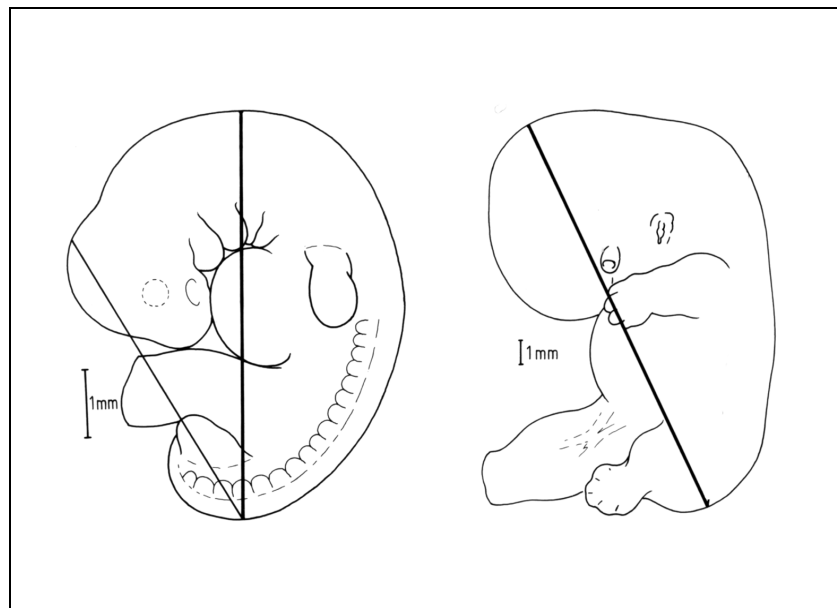
**Abb. 2-16 a**

3D-sonographische Darstellung eines Fetus der 12. Woche p.m.:

a) Inkomplette Darstellung des Fetus vor Sichtoptimierung mit 3D-Cut.

**Abb. 2-16 b**

b) Komplette Oberflächendarstellung des Fetus nach Sichtoptimierung.

**Abb. 2-17 a****Abb. 2-17 b**

Schematische Darstellung GL und SSL zu verschiedenen Zeitpunkten:

Bild a: In den frühen Entwicklungsstadien (hier 7. Woche p.m.) ist die SSL (dünne Linie) aus anatom. Gründen kleiner als die GL (dicke Linie).

Bild b: Ab der 9. Woche p.m. sind GL und SSL (dicke Linie) durch die beginnende Aufrichtung des Kopfes identisch. Quelle: Hinrichsen 1990.

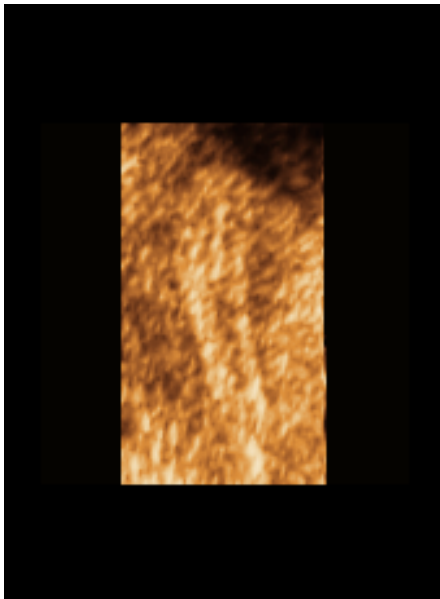


Abb./Vid. 3-1 a
Uterus, 7. Zyklustag.
3D-Oberflächendarstellung.
Anschnitt des Endometriums.

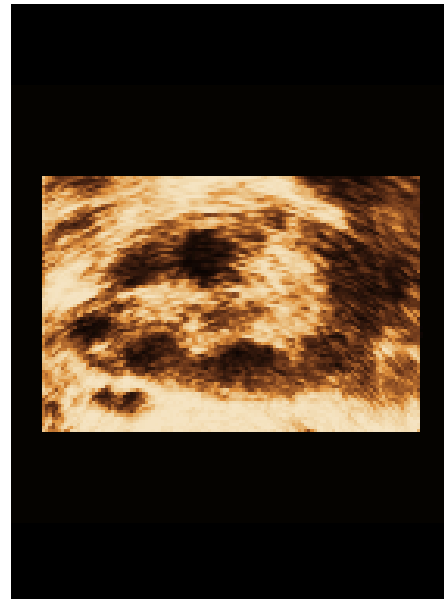


Abb./Vid. 3-1 b
Ovar, 7. Zyklustag.
3D-Oberflächendarstellung.
Anschnitt mehrerer Follikel.

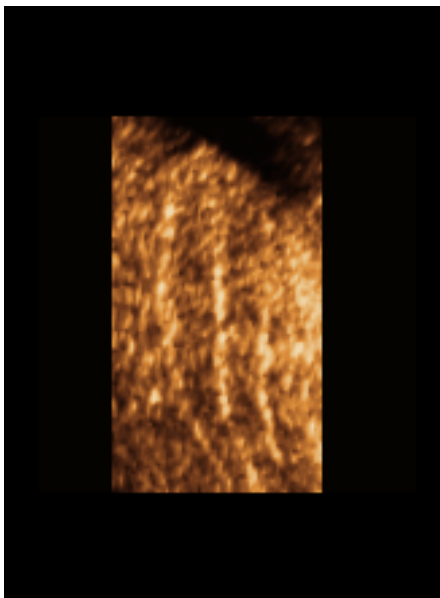


Abb./Vid. 3-2 a
Uterus, 13. Zyklustag.
3D-Oberflächendarstellung.
Anschnitt des Endometriums.

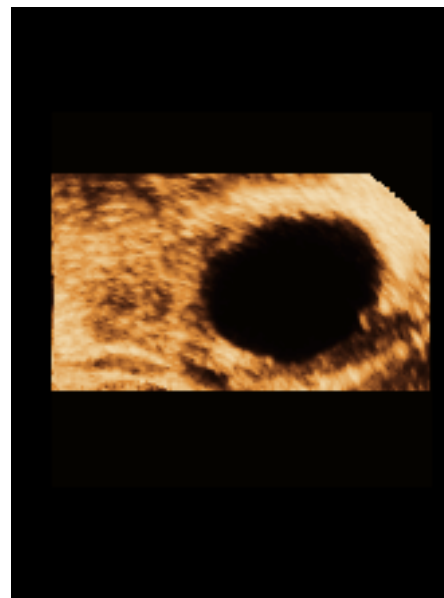


Abb./Vid. 3-2 b
Ovar, 13. Zyklustag.
3D-Oberflächendarstellung.
Anschnitt des sprungreifen Follikels.

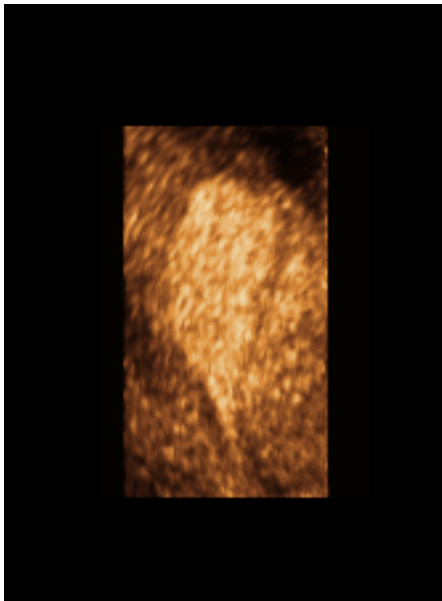


Abb./Vid. 3-3 a
Uterus, 21. Zyklustag.
3D-Oberflächendarstellung.
Anschnitt des Endometriums.

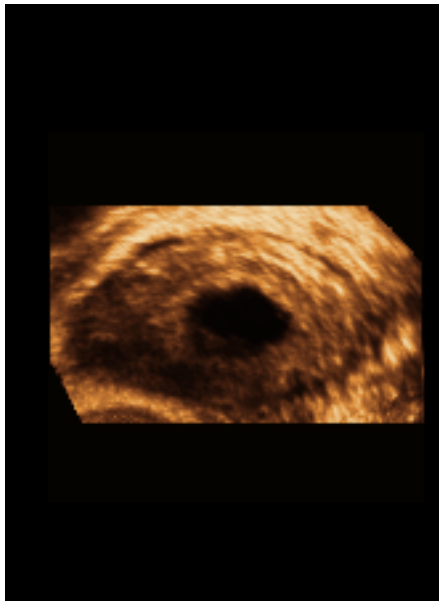


Abb./Vid. 3-3 b
Ovar, 21. Zyklustag.
3D-Oberflächendarstellung.
Anschnitt des Corpus luteum.

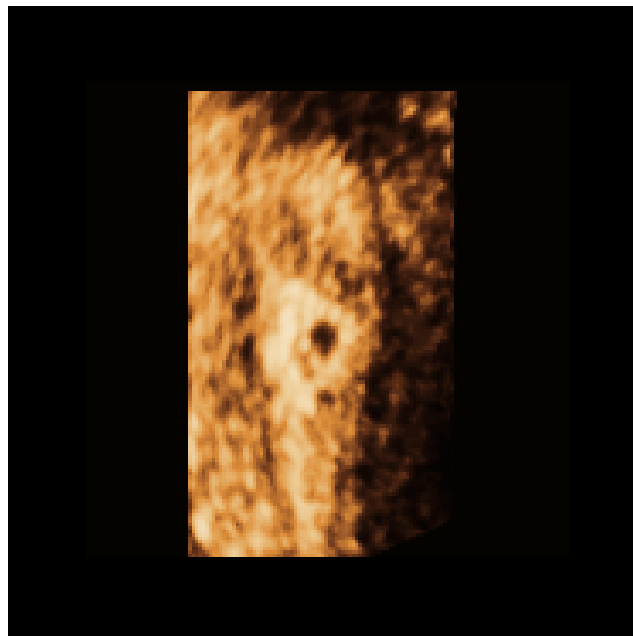


Abb./Vid. 3-4
Gravida Nr. 3, 3 Wochen + 6 Tage p.m..
Anschnitt des Cavum uteri, Chorionhöhle 1,7 mm.
Sonographische 3D-Oberflächendarstellung (3D-Cut).

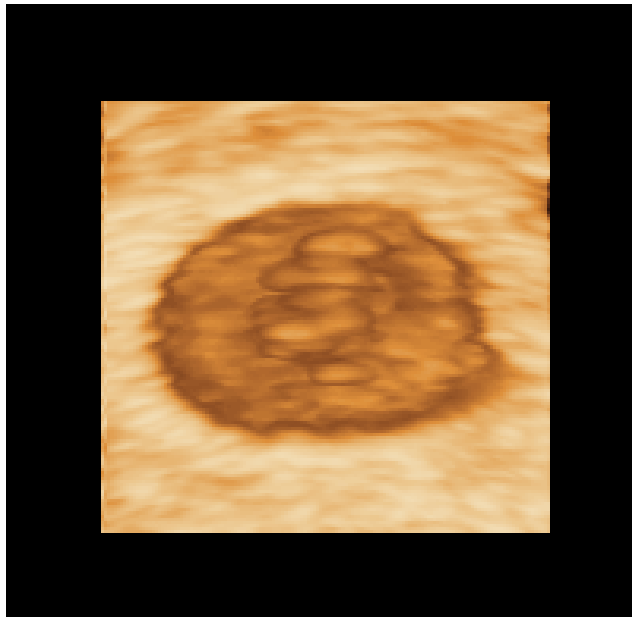


Abb./Vid. 3-5

Gravida Nr. 3, 4 Wochen + 6 Tage p.m..

Anschnitt der Chorionhöhle, Dottersack 2,5 mm.

Sonographische 3D-Oberflächendarstellung (3D-Cut).

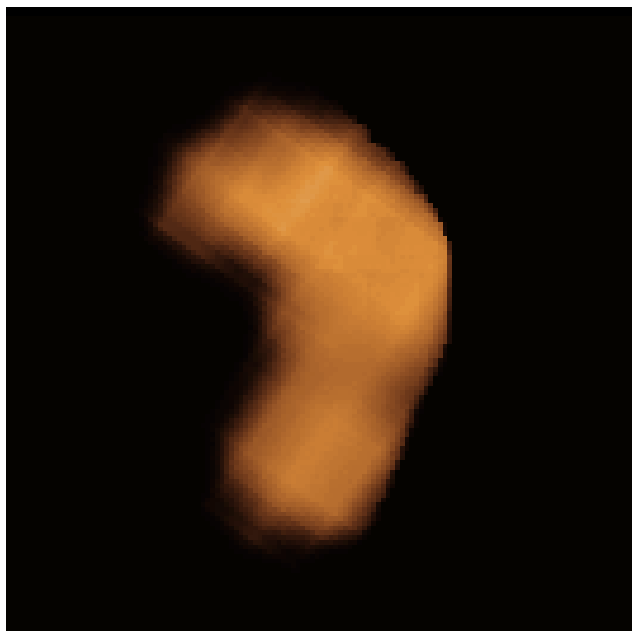


Abb./Vid. 3-6

Embryo Nr. 3, 5 Wochen + 6 Tage p.m., GL 3,4 mm.

Sonographische 3D-Oberflächendarstellung (3D-Cut).

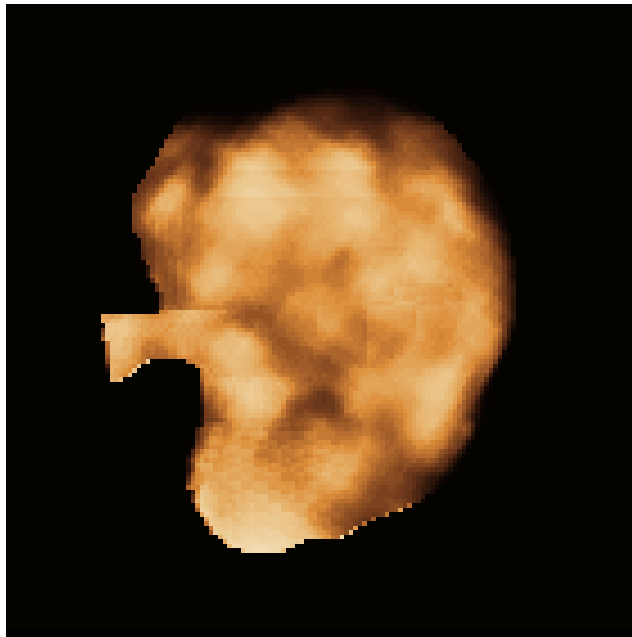


Abb./Vid. 3-7
Embryo Nr. 3, 6 Wochen + 6 Tage p.m., GL 8,9 mm.
Sonographische 3D-Oberflächendarstellung (3D-Cut).

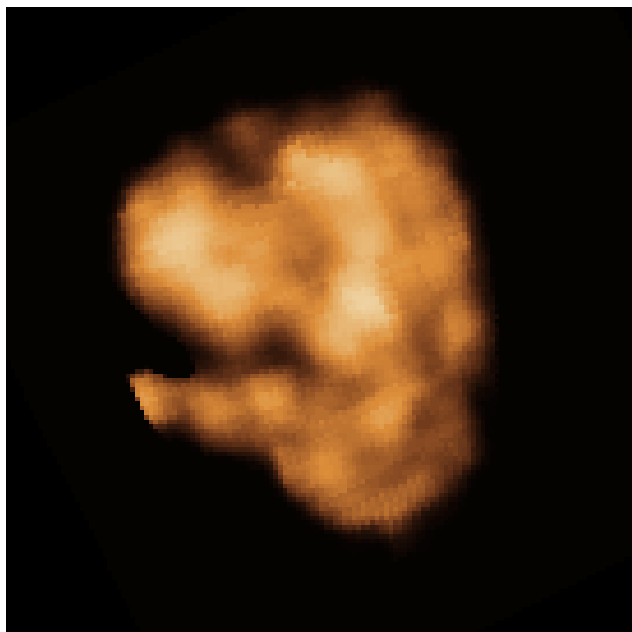


Abb./Vid. 3-8
Embryo Nr. 3, 7 Wochen + 6 Tage p.m., GL 17,4 mm.
Sonographische 3D-Oberflächendarstellung (3D-Cut).



Abb./Vid. 3-9
Embryo Nr. 3, 8 Wochen + 6 Tage p.m., GL 21,9 mm.
Sonographische 3D-Oberflächendarstellung (3D-Cut).



Abb./Vid. 3-10
Embryo Nr. 3, 9 Wochen + 6 Tage p.m., GL 31,4 mm.
Sonographische 3D-Oberflächendarstellung (3D-Cut).



Abb./Vid. 3-11

*Fetus Nr. 3, 10 Wochen + 6 Tage p.m., GL 46,0 mm.
Sonographische 3D-Oberflächendarstellung (3D-Cut).*



Abb./Vid. 3-12

*Fetus Nr. 3, 11 Wochen + 6 Tage p.m., GL 60,7 mm.
Sonographische 3D-Oberflächendarstellung (3D-Cut).*

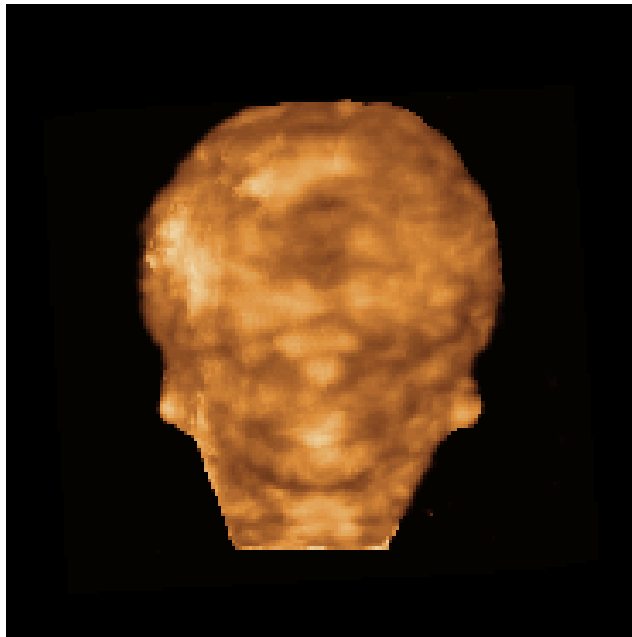


Abb./Vid. 3-13

*Fetus Nr. 3, 11 Wo. + 6 Tg. p.m., Ansicht des Kopfes.
Sonographische 3D-Oberflächendarstellung (3D-Cut).*

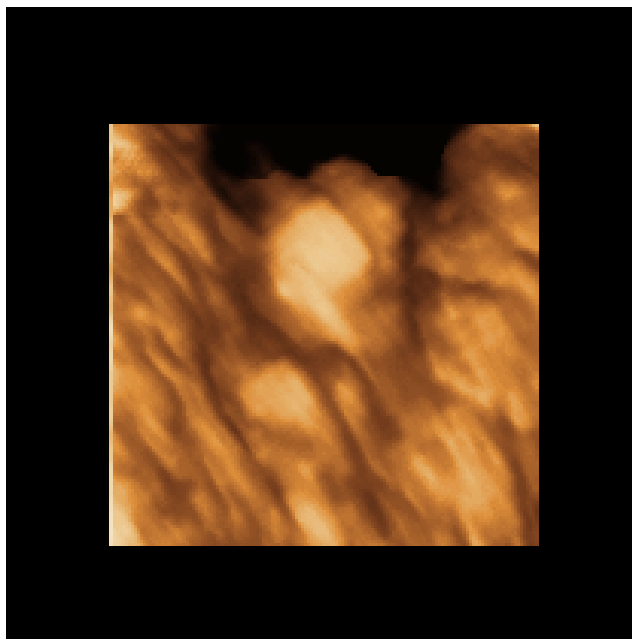


Abb./Vid. 3-14

*Fetus Nr. 3, 11 Wo. + 6 Tg. p.m., Ansicht des Genitale.
Sonographische 3D-Oberflächendarstellung (3D-Cut).*

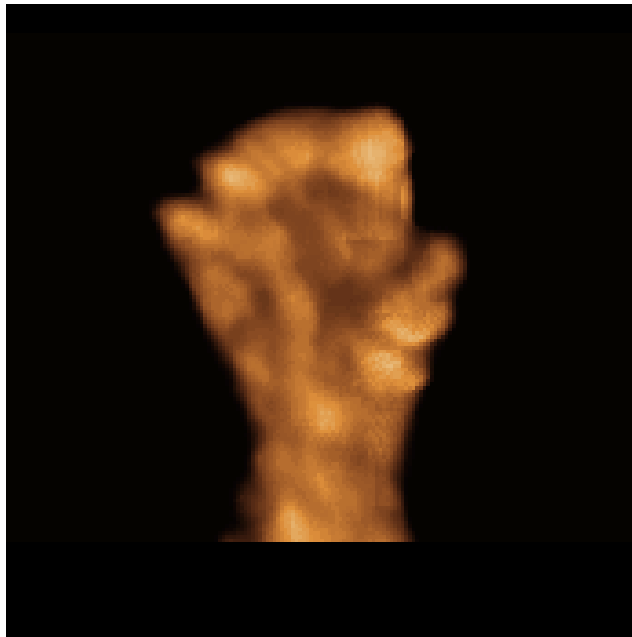


Abb./Vid. 3-15

*Fetus Nr. 3, 11 Wo. + 6 Tg. p.m., Ansicht der Hand.
Sonographische 3D-Oberflächendarstellung (3D-Cut).*



Abb./Vid. 3-16

*Fetus Nr. 3, 11 Wo. + 6 Tg. p.m., Ansicht des Fußes.
Sonographische 3D-Oberflächendarstellung (3D-Cut).*



Abb. 4-1 a
 Gravidität Stad. 6 (13-15 Tage p.c.).
 Chorionhöhle mit Trophoblastsaum.
 Anatomisches Schnittpräparat.
 Quelle: HDAC 2002.

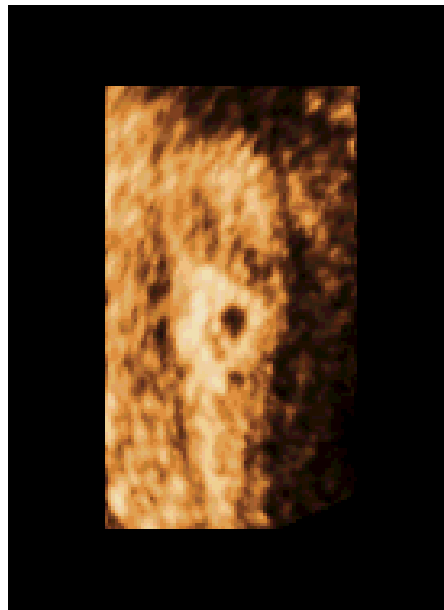


Abb. 4-1 b
 Gravida Nr. 3 (14 Tage p.c.).
 Cavum uteri mit Chorionhöhle.
 Ultraschallaufnahme.
 3D-Oberflächenanschnitt.



Abb. 4-2 a
 Embryo Stadium 9.
 19 Tage p.c., GL 2 mm.
 Embryologisches Präparat.
 Quelle: Nishimura et al. 1977.

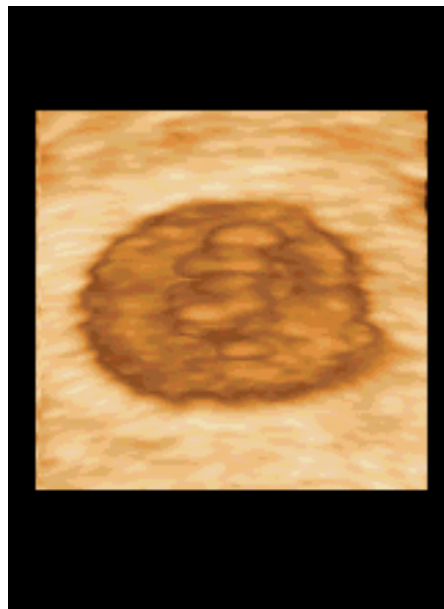


Abb. 4-2 b
 Gravida Nr. 3 (21 Tage p.c.).
 Chorionhöhle mit Dottersack.
 Ultraschallaufnahme.
 3D-Oberflächenanschnitt.



Abb. 4-3 a
Embryo Stadium 13.
28 Tage p.c., GL 4,5 mm.
Embryologisches Präparat.
Quelle: Nishimura et al. 1977.

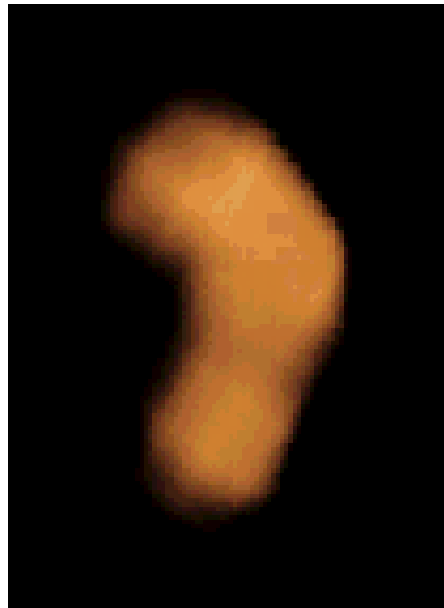


Abb. 4-3 b
Embryo Nr. 3.
28 Tage p.c., GL 3,7 mm.
Ultraschallaufnahme.
3D-Oberflächendarstellung.

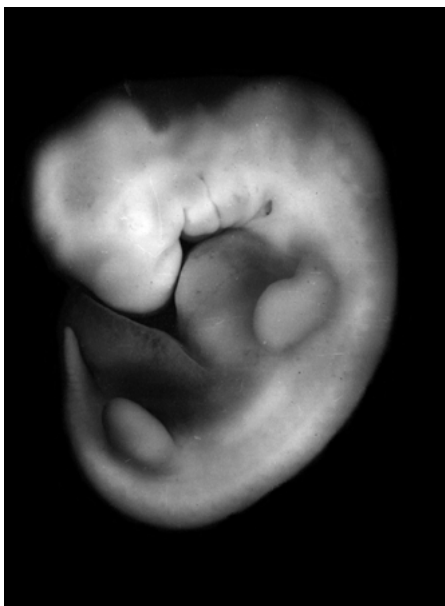


Abb. 4-4 a
Embryo Stadium 15.
36 Tage p.c., GL 6 mm.
Embryologisches Präparat.
Quelle: Nishimura et al. 1977.

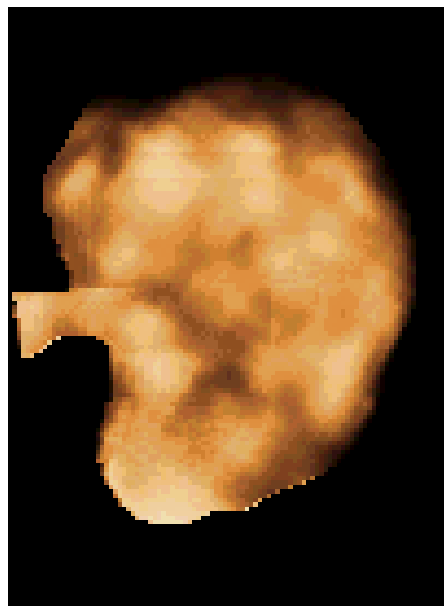


Abb. 4-4 b
Embryo Nr. 3.
35 Tage p.c., GL 8,9 mm.
Ultraschallaufnahme.
3D-Oberflächendarstellung.



Abb. 4-5 a
Embryo Stadium 17.
42 Tage p.c., GL 11 mm.
Embryologisches Präparat.
Quelle: Nishimura et al. 1977.

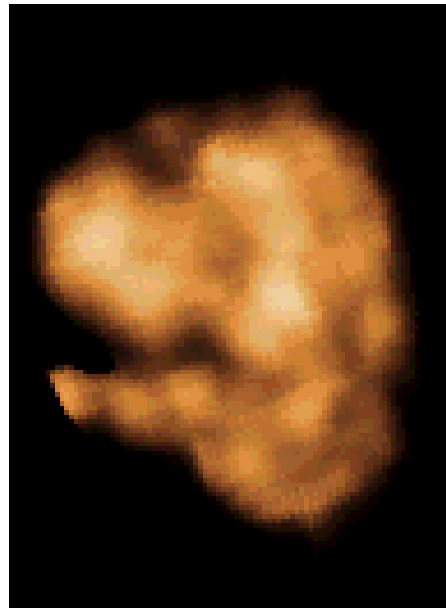


Abb. 4-5 b
Embryo Nr. 3.
42 Tage p.c., GL 17,4 mm.
Ultraschallaufnahme.
3D-Oberflächendarstellung.



Abb. 4-6 a
Embryo Stadium 19.
48 Tage p.c., GL 16 mm.
Embryologisches Präparat.
Quelle: Nishimura et al. 1977.



Abb. 4-6 b
Embryo Nr. 3.
49 Tage p.c., GL 21,9 mm.
Ultraschallaufnahme.
3D-Oberflächendarstellung.



Abb. 4-7 a
Embryo Stadium 23.
56 Tage p.c., GL 30 mm.
Embryologisches Präparat.
Quelle: Nishimura et al. 1977.



Abb. 4-7 b
Embryo Nr. 3.
56 Tage p.c., GL 31,4 mm.
Ultraschallaufnahme.
3D-Oberflächendarstellung.



Abb. 4-8 a
Früher Fetus.
11. Woche p.m., GL 45 mm.
Embryologisches Präparat.
Quelle: Hinrichsen 1990.



Abb. 4-8 b
Fetus Nr. 3.
63 Tage p.c., GL 46 mm.
Ultraschallaufnahme.
3D-Oberflächendarstellung.



Abb. 4-9 a
Früher Fetus.
12. Woche p.m., GL 55 mm.
Embryologisches Präparat.
Quelle: Hinrichsen 1995.



Abb. 4-9 b
Fetus Nr. 3.
70 Tage p.c., GL 60,7 mm.
Ultraschallaufnahme.
3D-Oberflächendarstellung.



Abb. 4-10 a
Früher Fetus.
Kopf, 12. Woche p.m..
Embryologisches Präparat.
Quelle: Hinrichsen 1990.



Abb. 4-10 b
Fetus Nr. 3.
Kopf, 70 Tage p.c..
Ultraschallaufnahme.
3D-Oberflächendarstellung.



Abb. 4-11 a
Früher Fetus.
Hand, 12. Woche p.m..
Embryologisches Präparat.
Quelle: Hinrichsen 1990.



Abb. 4-11 b
Fetus Nr. 3.
Hand, 70 Tage p.c..
Ultraschallaufnahme.
3D-Oberflächendarstellung.



Abb. 4-12 a
Früher Fetus.
Fuß, 12. Woche p.m..
Embryologisches Präparat.
Quelle: Hinrichsen 1990.



Abb. 4-12 b
Fetus Nr. 3.
Fuß, 70 Tage p.c..
Ultraschallaufnahme.
3D-Oberflächendarstellung.

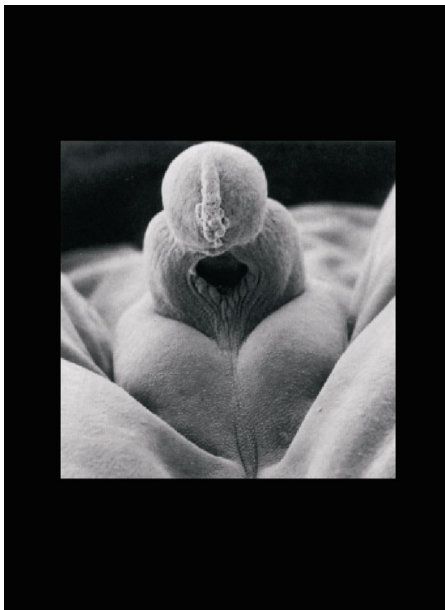


Abb. 4-13 a
Früher Fetus.
Genitale, 12. Woche p.m..
Embryologisches Präparat.
Quelle: Hinrichsen 1990.

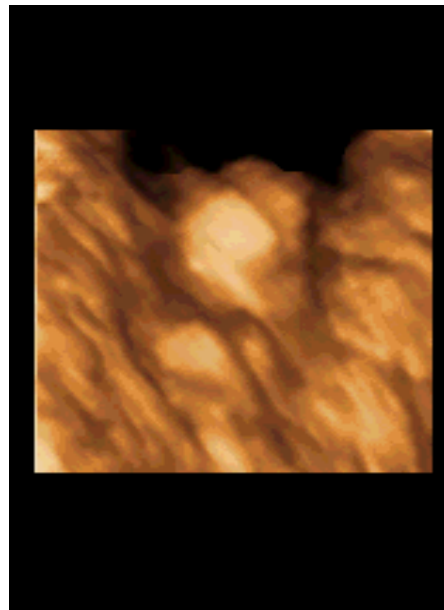


Abb. 4-13 b
Fetus Nr. 3.
Genitale, 70 Tage p.c..
Ultraschallaufnahme.
3D-Oberflächendarstellung.

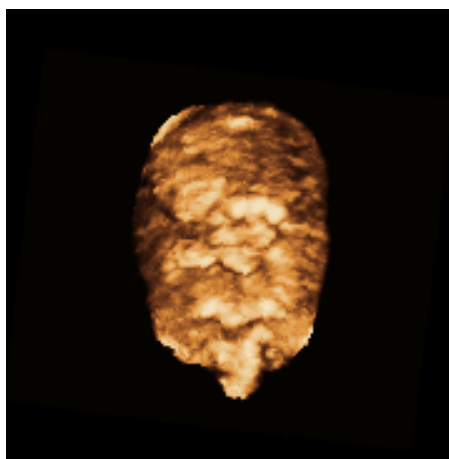


Abb./Vid. 4-14 a
Gemini 10 W + 4 T, Pagusfehlbildung.



Abb./Vid. 4-14 b
Fetus 10 W + 2 T, dorsonuchales Ödem.

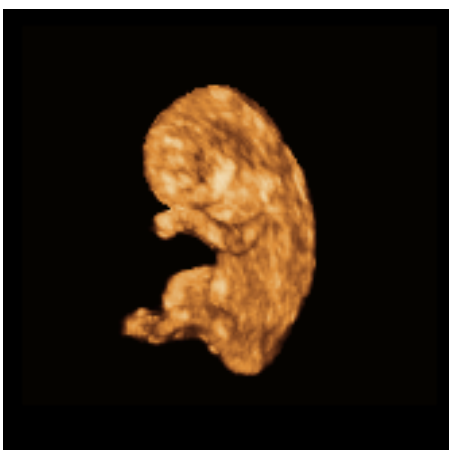


Abb./Vid. 4-14 c
Fetus 10 W + 6 T, große Omphalocele.

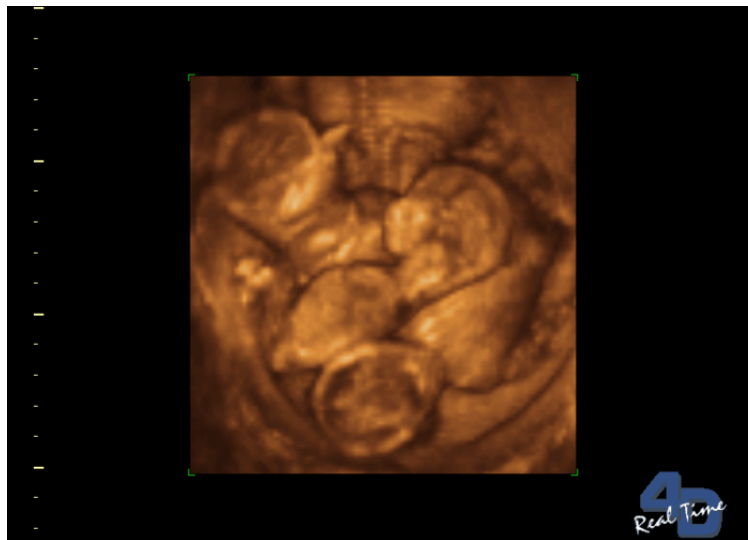


Abb./Vid. 4-15
Drillingsgravidität der 15. Woche p.m. in 3D-Realtime-Technik.

DANKSAGUNGEN

Zahlreiche Menschen haben zum Gelingen dieser Arbeit beigetragen. Leider kann ich an dieser Stelle nicht allen namentlich danken. Stellvertretend möchte ich einige Personen oder Institutionen nennen, denen ich besondere Unterstützung verdanke.

Die vorliegende Dissertation entstand an der Klinik für Geburtsmedizin des Universitätsklinikums Charité (Campus Virchow) der Medizinischen Fakultät der Humboldt-Universität zu Berlin. Besonderer Dank gilt daher meinem Mentor, Herrn Prof. Dr. Joachim W. Dudenhausen für die langjährige Förderung meiner klinischen und wissenschaftlichen Tätigkeit sowie für die Betreuung dieser Arbeit.

Aufrichtigen Dank schulde ich auch allen untersuchten Schwangeren für ihre Bereitschaft an dieser Studie teilzunehmen und ihre gute Kooperation bei der Einhaltung des longitudinalen Untersuchungsprotokolls.

Den Mitarbeiterinnen und Mitarbeitern des Bereichs Ultraschall Diagnostik möchte ich für die kollegiale Zuarbeit während der Untersuchungsphase danken. Besonders zu erwähnen ist an dieser Stelle Schwester Bettina Munford, die durch zuverlässige Koordination der Untersuchungstermine und fürsorgliche Betreuung der Schwangeren eine entscheidende Hilfe war.

Der Firma Kretztechnik (Zipf/Österreich) danke ich für die technische und beratende Unterstützung meiner Forschungsarbeit sowie für die Überlassung hervorragenden Bildmaterials zur VoluSon®-Technik.

Herzlicher Dank gilt meiner Frau Andrea, meiner Tochter Dorothee sowie meinem Sohn Constantin, die nicht nur durch Revision des Manuskripts und wertvolle technische Unterstützung sondern auch durch Verzicht und Toleranz die Entstehung dieser Arbeit mitgetragen haben.

Ich möchte nicht schließen, ohne meinen Eltern und Schwiegereltern zu danken, deren Vorbild, Ratschlag und Unterstützung meinen beruflichen Werdegang wesentlich beeinflusst haben.

EIDESSTATTLICHE ERKLÄRUNG

Hiermit erkläre ich an Eides Statt, dass die hiermit vorgelegte Dissertation von mir selbst und ohne die unzulässige Hilfe Dritter verfasst wurde, auch in Teilen keine Kopie anderer Arbeiten darstellt und die benutzten Hilfsmittel sowie die Literatur vollständig angegeben sind.

Berlin, den 15. Oktober 2003

Martin Brauer